

# Nuevos catalizadores organometálicos de rutenio, cobre y plata con simetría $C_1$ derivados de ligandos bi y tridentados

---

Coral Aranda Magallón

Pamplona.....Octubre 2015



*A Unai*





En primer lugar, mostrar mi agradecimiento a mis dos directores de Tesis, el Dr. Víctor Martínez-Merino y el Dr. Alfonso Cornejo Ibergallartu por su constante apoyo y consejo en la realización de este trabajo, sin su ayuda no hubiese sido posible.

Agradecer la necesaria financiación a la propia Universidad Pública de Navarra, al Ministerio de Economía y Competitividad a través del proyecto CTQ2008-05138-C02-02, al MICINN por el tiempo de cálculo en el Centre de Supercomputació de Catalunya y al Gobierno de Navarra por la concesión de una Beca para la Formación de Tecnólogos.

También quería agradecer la ayuda prestada por el grupo de Catálisis Heterogénea de la Universidad de Zaragoza, en especial a los Dres. Jose María Fraile y Jose Ignacio García; al Departamento de Química Aplicada, particularmente a la Dra. M<sup>a</sup> Cruz Arzamendi, por su colaboración, y por supuesto dentro del grupo de investigación a la Dra. M<sup>o</sup> José Gil por sus constantes ánimos y a todos mis compañeros de laboratorio, Zelai, Aitziber, Cristina, Carmentxu e Íñigo, por haber hecho de esta experiencia algo tan positivo.

Además me llevo muy buenos recuerdos de todos los compañeros que he conocido dentro del Departamento: las Silvias, Irantzu, Rodrigo, Paula, Xabi, Ada, Nerea, Pablo, Itxiar, Ainara, Idoia...gracias por haberme hecho la estancia en Pamplona tan fácil.

Por último, mi más sincero agradecimiento a toda mi familia y amigos de Irún y Cortes, por todos sus ánimos. En especial a mis padres, por su apoyo incondicional desde que tengo uso de razón, y a mi marido, por animarme hasta en los momentos más difíciles a seguir adelante.

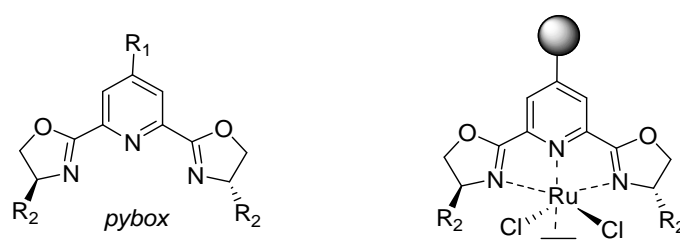


## Prólogo

Esta Memoria se enmarca dentro del trabajo desarrollado por el grupo de investigación '*Diseño, Síntesis, Evaluación y Optimización de nuevas sustancias de interés*' (DSEO) de la *Universidad Pública de Navarra* durante los últimos años sobre nuevos catalizadores quirales, su inmovilización, el estudio del soporte en su actividad catalítica y el papel que juega el entorno estéreo-electrónico del metal en la enantioselectividad de los procesos catalizados. El trabajo ha sido financiado por el *Ministerio de Ciencia e Innovación* (MICINN) a través del proyecto CTQ2008-05138-C02-02/BQU y de horas de computación durante el periodo 2009-12 en el *Centre de Supercomputació de Catalunya* (CESCA). En el grupo DSEO hemos investigado todos los aspectos relacionados con los complejos catalíticos quirales derivados de piridinoxazolina con simetría  $C_1$  dentro de un proyecto interuniversitario más general que engloba también a la *Universidad de Zaragoza* y, en aspectos puntuales, a la *Universitat Jaume I*.

El grupo DSEO, anteriormente a este trabajo, había desarrollado un amplio estudio sobre métodos de inmovilización de catalizadores con simetría  $C_2$  basados en complejos de Rutenio con ligandos quirales piridinbisoxazolinicos (*pybox*) (**figura 1**) y su aplicación en la reacción test de ciclopropanación asimétrica (ACP).

**Figura 1.**



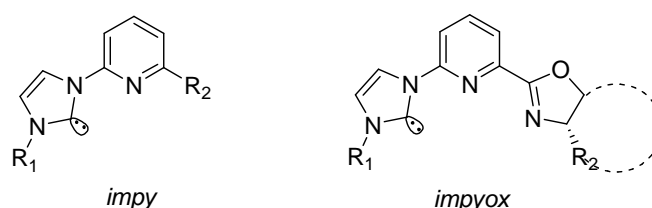
De hecho nuestro grupo fue el primero en conseguir la inmovilización del complejo  $\text{RuCl}_2(\text{pybox})(\text{C}_2\text{H}_4)$  gracias a una funcionalización previa del ligando *pybox* que permitía su co-polimerización con divinilbenceno y estireno.<sup>[1]</sup>

También se estudió el efecto del espaciador entre el soporte y el ligando, o *linker*, sobre la actividad catalítica en ACP tanto en soportes orgánicos<sup>[2]</sup> como inorgánicos (sílice).<sup>[3]</sup> Los *linker* más adecuados fueron aquellos que siendo poco coordinantes no incrementaban apreciablemente la densidad electrónica del sistema piridínico y por consiguiente del átomo de unión al metal que cataliza la reacción ACP. Todo ello se racionalizó con estudios mecanísticos mediante cálculos mecano-cuánticos (QM)<sup>[4]</sup> usando la teoría de funcionales de densidad electrónica (DFT) y en algunos casos combinada con mecánica molecular (MM)<sup>[5]</sup> para tratar el entorno estereogénico de las estructuras catalíticas intermedias. Se desarrollaron además diferentes métodos de anclado para la inmovilización de este tipo de complejos en resinas Merrifield,<sup>[2]</sup> así como en sílices<sup>[3, 6]</sup> y almidones<sup>[7]</sup> funcionalizados. Igualmente se ensayó la microencapsulación del complejo en poliestireno lineal.<sup>[8]</sup> Para el tipo de reacción test que se utilizó, ACP de diazocompuestos sobre etilenos sustituidos, los soportes que permitieron mayor número de reutilizaciones del catalizador fueron los basados en derivados de estireno (co-polimerización o resinas Merrifield), que además presentaron rendimientos y enantioselectividades similares a los correspondientes catalizadores homogéneos. El soporte no ejerció por tanto una influencia significativa en el transcurso de la reacción y esto permitió diseñar microreactores en flujo continuo<sup>[9]</sup> con mucha mayor productividad que los catalizadores homogéneos<sup>[10]</sup> o los soportados trabajando en lote.<sup>[11]</sup> El mayor problema que presentaron los catalizadores soportados  $\text{RuCl}_2(\text{pybox})(\text{C}_2\text{H}_4)$  fue su lento lixiviado del metal durante la reacción ACP que permitió solo 5 reusos trabajando en lote<sup>[2]</sup> o 33 h de funcionamiento en flujo continuo<sup>[9]</sup> sin merma significativa de rendimiento o enantioselectividad.

Una estrategia para minimizar el lixiviado puede basarse en el uso de ligandos con mayor energía de enlace con el metal, pero sin aportar mayor densidad electrónica que el *pybox* para no perder enantioselectividad. En este sentido los ligandos incluyendo átomos de carbono carbénicos como átomos

coordinantes pueden ser buenos candidatos. De hecho, este será el núcleo central de la tesis: Diseñar, preparar, ensayar como catalizadores en reacciones test y optimizar complejos metálicos de nuevos ligandos bi y tri dentados basados en 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno convenientemente funcionalizados. Estos ligandos los describiremos genéricamente como carbenos N-heterocíclicos acoplados a piridinas, o *NHC-piridínicos* (**figura 2**).

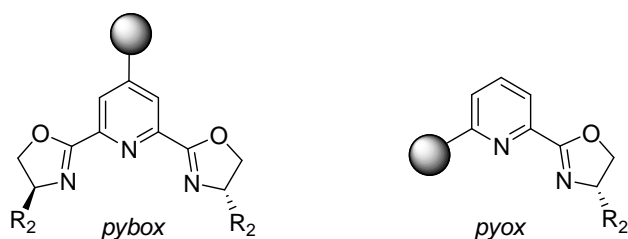
**Figura 2.**



El efecto del soporte en el microentorno del sitio activo del catalizador ha sido también uno de los objetos de estudio de este grupo de investigación. Ya hemos comentado que los complejos de  $\text{RuCl}_2(\text{pybox})(\text{C}_2\text{H}_4)$  soportados mediante funcionalización de la posición 4 de la piridina en el ligando *pybox* prácticamente no sufren un efecto marcado del soporte en su actividad catalítica, siempre que el *linker* sea inerte (**figura 3**). Sin embargo los ligandos bidentados piridinioxazolínicos (*pyox*) son muy aptos para formar complejos de Cu(I). Cuando estos catalizadores se soportan sobre laponita mediante interacciones electrostáticas entonces surge un intenso efecto positivo del soporte sobre la enantioselectividad del catalizador en reacciones ACP.<sup>[12]</sup> La planaridad de los complejos  $[\text{Cu}(\text{pyox})]^+$  les permite acoplarse paralelamente a la superficie del soporte, comportándose esta como una barrera estérica que cambia las vías principales de acceso de los reactivos al centro catalítico.<sup>[13]</sup> Sin embargo el lixiviado del  $[\text{Cu}(\text{pyox})]^+$  en las laponitas funcionalizadas mediante pares iónicos es muy significativo y no son aptas para un número aceptable de reutilizaciones. Por ello surgió la necesidad de mejorar también este tipo de catalizadores soportados, donde el anclaje covalente se vislumbraba como el

método más prometedor. Aunque hay muchos métodos para soportar catalizadores quirales,<sup>[14]</sup> quizá el más interesante para conseguir un efecto de soporte positivo en la actividad catalítica de los complejos  $[\text{Cu}(\text{pyox})]^+$  sea utilizar inmovilizaciones covalentes aproximando lo más posible el *linker* al centro catalítico. Así diseñamos para esta Memoria nuevos ligandos *pyox* 6-sustituidos que pudieran fijarse al soporte mediante enlaces covalentes en dicha posición.

**Figura 3.**



Todos los nuevos ligandos diseñados presentan simetría  $C_1$  (esquemas 1 y 2) por lo que transportan menos información quiral que los sus antecesores *pybox* de simetría  $C_2$ . Este hecho los hace atractivos desde el punto de vista económico aunque obliga a controlar más el entorno del centro catalítico para conseguir la enantiodiferenciación en el transcurso de las reacciones estudiadas. Los ligandos se han empleado para formar complejos de rutenio(II), cobre(I) y plata(I) en función de su adecuación estéreo-electrónica. Estos complejos se han valorado como catalizadores tanto en las reacciones ACP, como en la inserción de carbenos sobre enlaces C-H, la polimerización de THF y las reacciones de transferencia de hidrógeno.

El estudio se ha completado con el análisis de los mecanismos de reacción de las reacciones involucradas, bien a nivel computacional mediante métodos DFT o bien a nivel experimental, con el objeto de mejorar y en su caso optimizar el diseño de los propios catalizadores.

Con el objeto de facilitar su lectura, esta Memoria se ha estructurado en 6 capítulos más una introducción general para todos ellos donde se presentan los

antecedentes más destacados del tema en estudio, seguida del planteamiento de los objetivos de la Memoria, así como el material y los métodos utilizados. La Memoria finaliza con las conclusiones y las referencias bibliográficas.

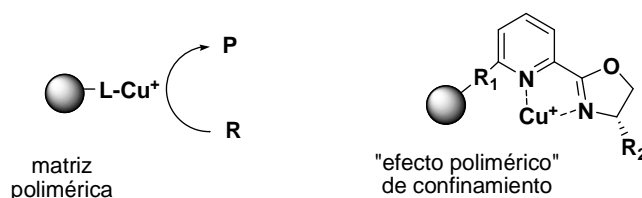
A continuación de este prólogo figuran los acrónimos más utilizados y una sinopsis de la nomenclatura empleada para la numeración de los ligandos estudiados y sus complejos.

Los capítulos se resumen brevemente a continuación y cada uno incorpora su correspondiente parte experimental y sus cálculos teóricos, cuando sea el caso.

*Capítulo 1: Inmovilización de ligandos piridinaoxazolínicos (pyox) en matrices poliméricas de poliestireno. Catalizadores derivados de Cobre*

Se han inmovilizado ligandos *pyox* mediante co-polimerización radicalaria con divinilbenceno y estireno (**figura 4**). Para ello se sintetizaron ligandos *pyox* funcionalizados con grupos vinilos sobre sustituyentes de la posición 6 del anillo de piridina. Los espaciadores utilizados han permitido analizar distintos efectos del soporte sobre el centro catalítico  $[\text{Cu}(\text{pyox})]^+$ . También se ha comparado la actividad de estos catalizadores soportados covalentemente con la mostrada por los soportados en laponita mediante interacciones de pares iónicos. Los catalizadores soportados covalentemente se han utilizado trabajando en lote y en minireactores de flujo continuo, tanto empleando disolventes convencionales como fluidos supercríticos ( $\text{scCO}_2$ ). Los resultados obtenidos en este capítulo se han publicado en la revista *Green Chemistry*.<sup>[15]</sup>

**Figura 4.**

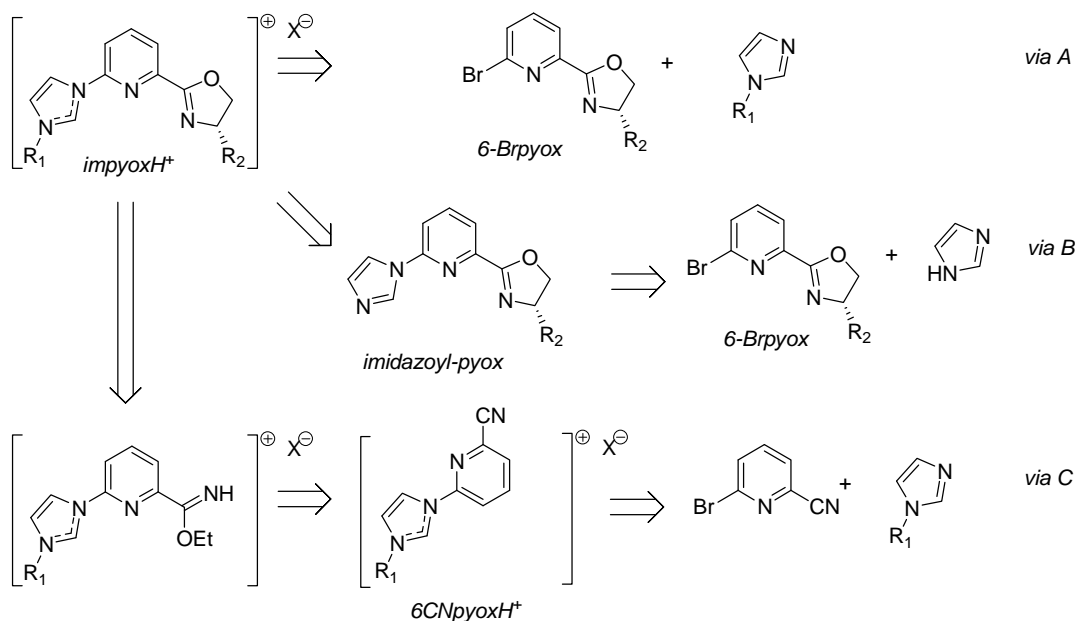


## Capítulo 2: Síntesis de precursores de carbenos N-heterocíclicos

Se ha obtenido una batería de un nuevo tipo de precursores de ligandos NHC-piridínicosbidentados (*impy*) y, tridentados que incorporan en posición 6 de la piridina un núcleo de oxazolina (*impyox*). Para ello se abordaron diversas estrategias sintéticas (**esquema 1**) de las que solo la *vía C* fue útil para la preparación de las sales de ligandos NHC-piridínicos tridentados.

Parte de los resultados de este capítulo se presentaron en la XXXII Biental de la RSEQ (Oviedo, 2009) y en el '9th Congress on Catalysis and Fine Chemicals' (Zaragoza, 2010).

**Esquema 1.**



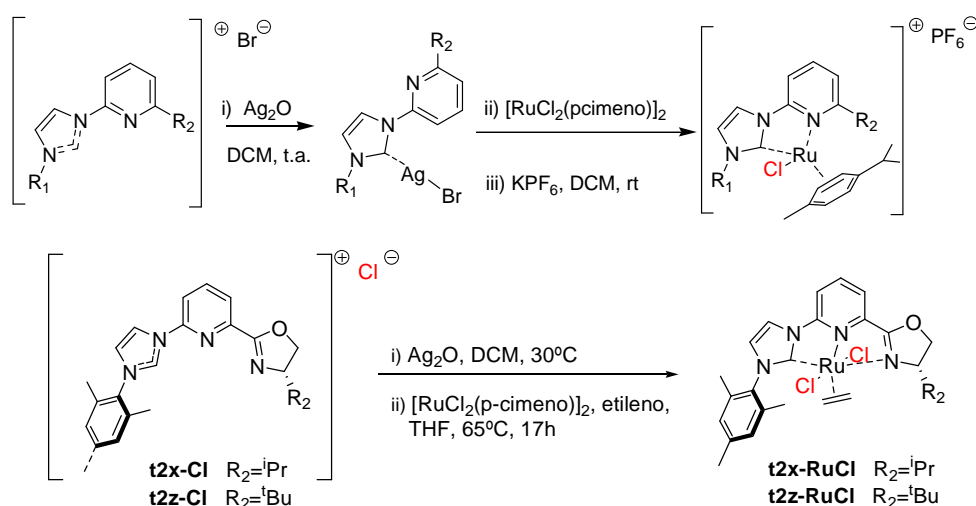
## Capítulo 3: Síntesis de Caracterización de complejos de Ru(II)-NHC.

Se estudiaron distintas vías de preparación de complejos Rutenio-NHC-piridínicos, desde la generación del carbeno y metalación con  $\text{RuX}_2(p\text{-cimen})_2$  *in situ*, hasta la transmetalación de carbenoides de Plata-NHC-piridínicos con  $\text{RuX}_2(p\text{-cimen})_2$ . Solo la segunda ha producido rendimientos y purezas aceptables tanto de los complejos con ligandos bidentados *impy* (tipo **b1a-RuCl**)



como con ligandos tridentados *impyox* (tipo **t2x-RuCl**, **esquema 2**). Todos los complejos han sido completamente caracterizados, y en el caso de los de Rutenio se ha podido determinar la estructura tridimensional de los más significativos mediante DRX. Parte de los resultados de este apartado se han presentado en la XXXV Biental de la RSEQ (Coruña, 2015).

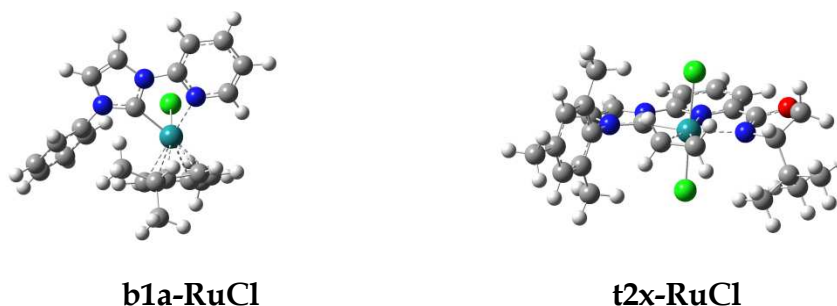
### Esquema 2. Preparación de complejos Ru-NHC



Al inicio de esta Tesis poco se conocía sobre cuales eran los métodos mecano-cuánticos más adecuados para el tratamiento de los complejos de Rutenio(II). La mayoría de autores, entre ellos nosotros, utilizaban el método DFT estándar B3LYP y los conjuntos de bases LANL2DZ. Sin embargo el grupo de Truhlar<sup>[16]</sup> advirtió posteriormente sobre la inadecuación de ese y de otros métodos DFT para el estudio de interacciones no-covalentes y de algunas propiedades termodinámicas o de cinéticas de reacción catalizadas por compuestos organometálicos. De hecho el mismo grupo de Minnesota ha venido proponiendo diversos métodos para abordar esos aspectos más adecuadamente.<sup>[17]</sup> Conscientes de que los nuevos métodos QM se contrastan sobre conjuntos limitados de sustancias, hemos analizado la idoneidad de algunos de dichos métodos y de diferentes conjuntos de bases sobre nuestros complejos de Rutenio(II) con ligandos bidentados *impy* (tipo **b1a-RuCl**) y con tridentados *impyox* (tipo **t2x-RuCl**). (Figura 5)

Parte de los resultados de este capítulo se presentaron en la *XXXII Bienal de la RSEQ* (Oviedo, 2009), en la *XXIII Bienal de Química Orgánica* (Murcia, 2010) y en el '9th Congress on Catalysis and Fine Chemicals' (Zaragoza, 2010).

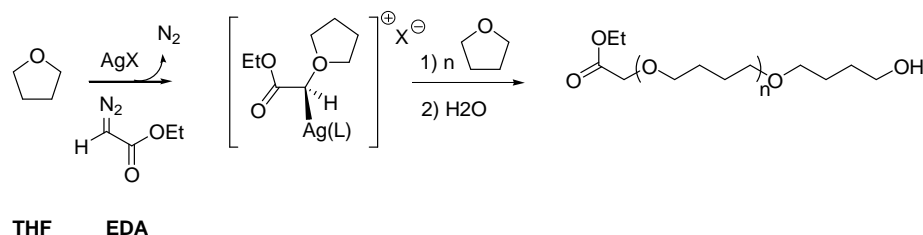
**Figura 5.**



*Capítulo 4: Reacciones de Inserción de carbenos en enlaces C-H catalizadas por carbenos de Ag(I) y Ru(II).*

En los últimos años se había descubierto que los carbenoides de *tris*(pirazolil)boratos de Ag(I)<sup>[18]</sup> y compuestos relacionados<sup>[19]</sup> resultaban útiles en la activación de enlaces C-H, incluso en alcanos. Por ello hemos ensayado los complejos de Plata-NHC-*piridínicos* como catalizadores para la activación de enlaces C-H del THF en presencia de diazocompuestos. Sorprendentemente, ni los complejos de Plata-NHC-*piridínicos*, ni las sales inorgánicas de plata(I), como AgOTf, AgBF<sub>4</sub> o AgPF<sub>6</sub>, catalizaron la inserción del carbeno en THF en cantidades significativas, ni tan siquiera fueron activos en la dimerización del diazoacetato de etilo (EDA) para dar maleato y fumarato de dietilo (reacción de homodiazocoplamiento, HDC). Por el contrario se detectó la polimerización de THF, en un proceso no descrito con anterioridad y que hemos estudiado en profundidad tanto teórica como experimentalmente (**esquema 3**).

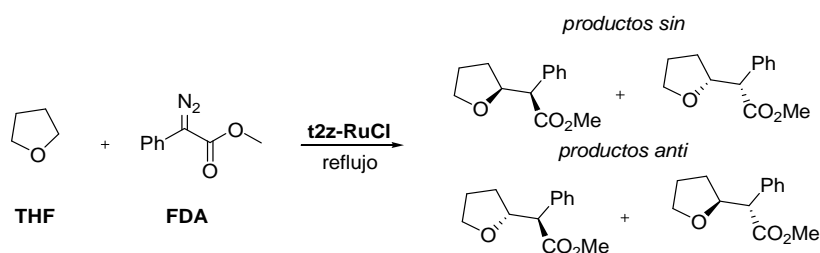
### Esquema 3. Polimerización THF



Parte de estos resultados se presentaron en la *9th International Conference on Heteroatom Chemistry* (Oviedo, 2009).

Paralelamente, los cálculos DFT que habíamos desarrollado sobre la estabilidad de los carbenoides resultantes del tratamiento con EDA de los complejos de Rutenio con los ligandos tridentados *impyox*, por ej. **t2z-RuCl** (esquemas 2 y 4), pusieron de manifiesto la potencial reactividad de alguno de los intermedios. Por ello ensayamos la capacidad catalítica de estos complejos para activar la inserción de carbenos sobre el enlace C-H del THF (esquema 4). A pesar de que este tipo de reacciones es más propia de metales como Cobre y Rodio,<sup>[20]</sup> hemos obtenido cantidades significativas productos de inserción (10-12%) en la reacción de THF con diazoacetato de fenilo (FDA) y, hasta donde sabemos, son los primeros complejos de rutenio(II) capaces catalizar esta reacción.

### Esquema 4.

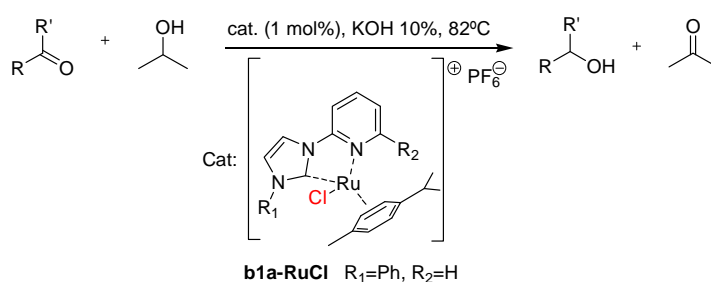


### Capítulo 5: Reacciones de Transferencia de Hidrógeno

Rutenio, Rodio e Iridio son algunos de los metales más activos en las reacciones de transferencia de hidrógeno entre alcoholes y cetonas,<sup>[21]</sup> por ello

los nuevos complejos “semi sandwich” de Ru-NHC-*piridina*, por ej. **b1a-RuCl**, se han ensayado como catalizadores de este tipo de reacciones (**esquema 5**). Eran buenos candidatos pues, al estilo del catalizador de Noyori,<sup>[22]</sup> presentaban un aceptor de hidrógeno en el ligando, en este caso piridina, que facilitaría el proceso de transferencia de hidrógeno. Además se ha realizado un estudio exhaustivo de los factores que influyen en su actividad catalítica y se ha profundizado en el mecanismo de la reacción estudiando su cinética. En el transcurso de la realización de esta Tesis se publicaron complejos “semi sandwich” de Ru-NHC-*pirimidina*,<sup>[23]</sup> relacionados con los nuestros de Ru-NHC-*piridina*.

**Esquema 5.**



Parte de los resultados del estudio sobre reacciones de transferencia de hidrógeno se han presentado en ‘18th International Symposium on Homogeneous Catalysis’ (Toulouse, 2012) y en la 9th Green Chemistry Conference (Alcalá, 2011).

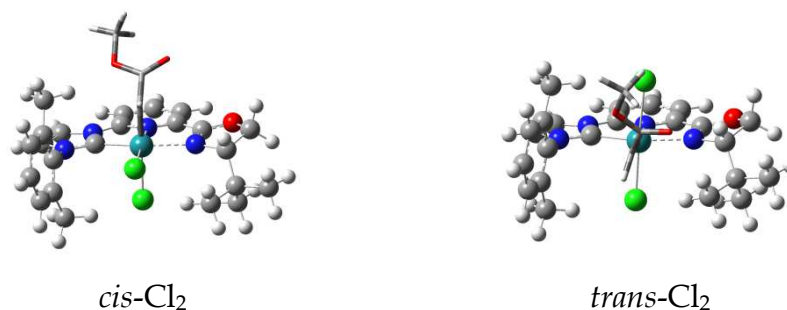
## Capítulo 6: Reacciones de Ciclopropanación catalizadas por complejos Ru(II)-NHC.

Los complejos de Rutenio(II) con ligandos tridentados del tipo *impyox* fueron buenos catalizadores de la reacción ciclopropanación asimétrica, pero sorprendentemente dieron menor enantioselectividad que sus homólogos con ligandos *iPrpybox* en la reacción test (**t2x-RuCl**,  $R_2=^iPr$ ) en la reacción de estireno o vinilbenceno, VB, con diazoacetato de etilo, EDA). Esto obligó a profundizar en el mecanismo de la reacción, que fue abordado mediante

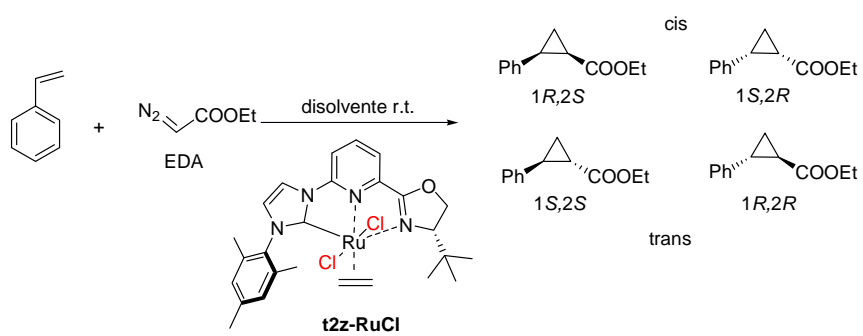
métodos DFT para encontrar las especies activas. El estudio mecanístico ha puesto de manifiesto que, a diferencia de los complejos  $\text{RuCl}_2(\text{pybox})$ , sus homólogos  $\text{RuCl}_2(\text{impyox})$  presentan proporciones notables de intermedios carbénicos con disposición *cis* de los halógenos (*cis*- $\text{Cl}_2$ , **figura 6**). Estos intermedios, que son más reactivos que los *trans*- $\text{Cl}_2$ , pueden llegar a gobernar la cinética de la reacción si se controlan convenientemente los sustituyentes del imidazol ( $\text{R}_1$ ) y de la oxazolina ( $\text{R}_2$ ). De hecho se pueden producir preferentemente *cis*-ciclopropanos con **t2z-RuCl** ( $\text{R}_2 = \text{}^t\text{Bu}$ , 82% *cis*, 1*S*2*R* 96% ee), que además presentan topicidad inversa a los resultantes de la catálisis con  $\text{RuCl}_2(\text{}^i\text{Prpybox})$  (90% *trans*, 1*R*2*S* 70% ee), **esquema 6**.

Parte de los resultados obtenidos en este capítulo se han presentado en la 'XIX EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry' (Toulouse, 2011), en el '9th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists' (Santiago de Compostela, 2011) y en el '9th Congress on Catalysis and Fine Chemicals' (Zaragoza, 2010).

**Figura 6.**



## Esquema 6.



## Indice:

Prólogo.....	7
Acrónimos .....	25
Codificación de los compuestos.....	26
Introducción.....	33
I.1. Química Sostenible.....	33
I.2. Catálisis Asimétrica .....	35
I.3. Inmovilización de catalizadores organometálicos .....	36
I.4. Ligandos de tipo carbenoide N-heterocíclico (NHC) .....	43
I.5. Complejos metálicos con ligandos NHC aquirales.....	53
I.6. Complejos metálicos con ligandos NHC quirales.....	58
I.7. Aplicaciones catalíticas de los complejos organometálicos con ligandos NHC.....	64
Objetivos.....	71
Metodología experimental.....	75
Capítulo 1: Inmovilización de ligandos piridinaoxazolínicos ( <i>pyox</i> ) en matrices poliméricas de poliestireno. Catalizadores derivados de Cobre .....	89
1. Antecedentes .....	91
2. Resultados y discusión .....	95
2.1. Síntesis de ligandos vinilpyox .....	95
2.2. Ciclopropanación asimétrica en procesos trabajando en lotes.....	99
2.3. Ciclopropanación asimétrica en flujo continuo.....	104
3. Parte Experimental.....	115
Capítulo 2: Síntesis de precursores de carbenos N-heterocíclicos .....	127
1. Antecedentes .....	129

1.1. Síntesis de precursores de carbenos.....	129
1.1.1. Ciclación mediante la introducción del carbono precarbénico .....	129
1.1.2. Cuaternización de imidazoles sustituidos.....	133
1.2. Ligandos con oxazolinas para la inducción de quiralidad en catálisis asimétrica.....	134
1.2.1. Síntesis de la oxazolina a partir de un nitrilo.....	136
1.2.2 Condensación de imidazol con halo-oxazolina .....	137
2. Resultados y discusión .....	138
2.1. Preparación de precursores de carbeno bidentados derivados de 1-(2-piridil)imidazolio3-substituidos.....	138
2.2. Preparación de ligandos tridentados NHC-piridinioxazolónicos ( <i>impyox</i> ) .....	146
3. Parte experimental.....	155
Capítulo 3: Síntesis de Caracterización de complejos de Ru(II)-NHC. ....	171
1. Antecedentes .....	173
1.1. Transmetalación a partir de complejos Ag(I)-NHC.....	174
1.1.1. Métodos de síntesis de Ag-NHC .....	174
1.1.2 Síntesis de carbenos Ru(II)-NHCs mediante transmetalación de carbenos de Ag.....	176
1.2. Síntesis de complejos Ru-NHC vía desprotonación de la sal de imidazolio y generación del NHC “in situ” .....	177
1.3. Síntesis de Complejos de Ru(II)-NHC con ligandos muy coordinantes y poco voluminosos (CO,NO). .....	180
2. Resultados y discusión .....	183



2.1. Síntesis de complejos Ru(II)-NHC bidentados.....	183
2.1.1. Síntesis de Complejos Ag-(NHC) y su comportamiento en disolución.....	183
2.1.2. Síntesis de carbenos Ru(II)-NHC bidentados mediante transmetalación.....	193
2.1.3. Optimización de la síntesis de complejos 'half-sandwich' de rutenio mediante el estudio de masas sobre el intercambio Br/Cl.....	200
2.2. Caracterización de complejos 'half-sandwich' de Ru(II) en disolución .....	204
2.3. Síntesis de complejos Ru(II)-NHC basados en ligandos tridentados quirales 'impyox' . .....	238
2.3.1. Síntesis de complejos de Plata(I)-impyox .....	238
2.3.2. Transmetalación para la síntesis de complejos de Rutenio(II)-impyox.....	240
2.4. Estudios Difracción de Rayos X.....	249
2.5 Estudio de Resonancia Magnética Nuclear.....	252
3. Parte experimental.....	265
3.1 Método de síntesis representativo para los complejos de Ag(I) .	265
3.2. Método de síntesis representativo para los complejos de Ru(II)-(NHC) bidentados.....	270
3.3. Método de síntesis representativo para los complejos de Ru (II) con ligandos tridentados .....	284
Capítulo 4: Reacciones de Inserción de carbenos en enlaces C-H catalizadas por carbenos de Ag(I) y Ru(II) .....	293
1. Antecedentes .....	295

1.1. Mecanismo de Inserción de carbeno en enlaces C-H .....	295
1.2. Catalizadores de la reacción de Inserción de carbenos en enlaces C-H .....	299
1.2.1. Inserción de enlaces C-H catalizada por Cobre .....	299
1.2.2. Inserción de enlaces C-H catalizada por complejos de Rodio .....	300
1.2.3. Inserción de enlaces C-H catalizada por complejos de Rutenio .....	302
1.2.4. Inserción catalizada por complejos de Ag(I) .....	303
2. Resultados y discusión .....	305
2.1. Reacciones de inserción de FDA sobre THF catalizadas por complejos de Ag(I) y Ru(II) .....	305
2.2. Polimerización de THF catalizada por sales de Ag(I) en presencia de diazoacetato de etilo (EDA) .....	308
2.2.1. Estudio del mecanismo de polimerización del THF mediante cálculos DFT .....	313
2.2.2 Caracterización del p-THF por FTIR .....	317
2.2.3. Análisis MALDI-TOF del p-THF .....	318
2.2.4. Caracterización de los p-THF por RMN .....	320
2.2.5. Distribución de pesos moleculares del p-THF .....	322
3. Parte Experimental .....	327
Capítulo 5: Reacciones de Transferencia de Hidrógeno .....	335
1. Antecedentes .....	337
1.1. Mecanismo de la Reacción de transferencia de hidrógeno .....	337

1.2. Catalizadores Ru(II)-NHC en la reacción de Transferencia de Hidrógeno .....	342
2. Resultados y discusión .....	352
2.1. Reacciones catalizadas por los complejos Ru(II)-NHC bidentados aquirales tipo “half-sandwich” .....	352
2.1.1. Estudios cinéticos y mecanismo de reacción.....	355
3. Parte Experimental.....	365
Capítulo 6: Reacciones de Ciclopropanación catalizadas por complejos Ru(II)-NHC.....	371
1. Antecedentes .....	373
1.1. Mecanismo de Reacción de ACP mediante descomposición de diazocompuestos catalizada por metales de transición.....	374
1.2. Catalizadores de rutenio en la reacción de ciclopropanación asimétrica (ACP).....	375
1.3. Catalizadores de rutenio basados en ligandos NHC como catalizadores en la ciclopropanación.....	384
2. Resultados y discusión .....	389
2.1. Reacciones de ciclopropanación con complejos “half-sandwich” Ru-NHC-areno.....	389
2.2. Reacciones de ciclopropanación asimétrica .....	392
2.3. Estudio cinético y DFT del mecanismo de reacción de ACP.....	402
3. Parte Experimental .....	415
3.1. Reacciones de dimerización de EDA catalizadas por b1a-Ag, b1a-RuX-Cl y b2a-RuCl.....	415

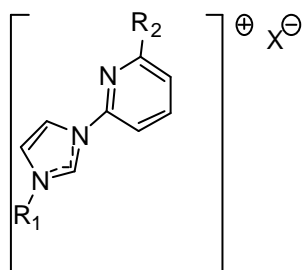
3.2. Metodología general en las reacciones de ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC tridentados. ....	416
3.3. Reacciones de ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC tridentados con olefinas diferentes a estireno .....	418
Conclusiones .....	429
Bibliografía .....	439

## Acrónimos

abreviatura	significado
acac	acetilacetona
AcN	acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
ACP	Ciclopropanación asimétrica
ATH	Transferencia de Hidrógeno Asimétrica
BAr <sub>F</sub> <sup>-</sup>	tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato
Brpyox	2-(6-bromopiridin-2-il)oxazolina
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
dmsO	Dimetilsulfóxido
DVB	divinilbenceno
EDA	Diazoacetato de etilo
ESI	Ionización Electro Spray
FDA	Fenildiazoacetato de metilo
FID	Detector de Ionización en llama
GC	Cromatografía de Gases
HeteroCOSY	Espectroscopía de Correlación Heteronuclear en RMN
HomoCOSY	Espectroscopía de Correlación Homonuclear en RMN
HDC	Reacción de Homodiazoacoplamiento
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
HQSC	Correlación Cuántica Simple Heteronuclear
IMes	1,3-dimesitilimidazol-2-ilideno
Impyox	Imidazol-piridin-oxazolina
IPh	1,3-difenilimidazol-2-ilideno
MALDI	Ionización por Desorción Laser asistida por Matriz
MeOH	Metanol
Mesitilo	2,4,6-trimetilfenilo
NEt <sub>3</sub>	Trietilamina
NHC	CarbenoN-Heterocíclico
NOE	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser en RMN

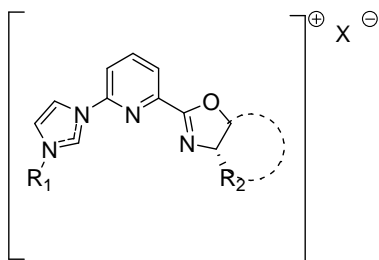
OAc	Acetato
OTf	Trifluorometilsulfonato
PhNO <sub>2</sub>	Nitrobenceno
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
pybox	Piridin(bis)oxazolina
RMN	Resonancia Magnetica Nuclear
SIMes	1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno
SIPr	1,3-diisopropilimidazolidin-2-ilideno
THF	Tetrahidrofurano
VB	Vinilbenceno ò Estireno

### Codificación de los compuestos



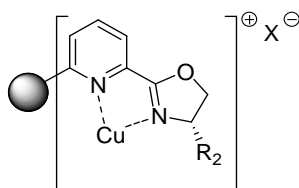
Ejemplo: b (bidentado) 1(R<sub>1</sub>) a(R<sub>2</sub>) Br(X)

código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X
b1a-Br	fenilo	H	bromo
b1a-Cl	fenilo	H	cloro
b2a-Br	mesitilo	H	bromo
b3a-Br	metilo	H	bromo
b4a-Br	butilo	H	bromo
b1b-Br	fenilo	CN	bromo
b2b-Br	mesitilo	CN	bromo
b2b-Cl	mesitilo	CN	cloro
b3b-Br	metilo	CN	bromo
b4b-Br	butilo	CN	bromo



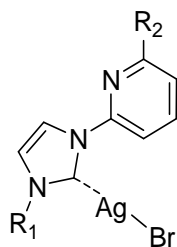
Ejemplo: t (tridentado) 2 (R<sub>1</sub>) x (R<sub>2</sub>) Br (X)

código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X
t2x-Br	mesitilo	isopropilo	bromo
t2x-Cl	mesitilo	isopropilo	cloro
t2y-Br	mesitilo	indenilo	bromo
t2z-Br	mesitilo	<i>tert</i> -butilo	bromo
t2z-Cl	mesitilo	<i>tert</i> -butilo	cloro
t3z-Br	metilo	<i>tert</i> -butilo	bromo
t5x-Cl	bencilo	isopropilo	cloro



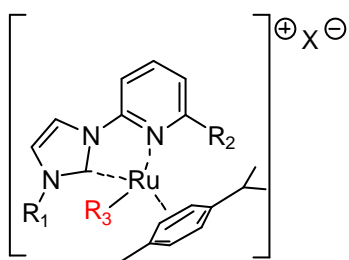
Ejemplo: PS (poliestireno) -DVB( divinilbenceno) -1a (isopropilo)- Cu(M)

código	R <sub>2</sub>	X
PS-DVB-1a-Cu	isopropilo	triflato
PS-DVB-1b-Cu	<i>tert</i> -butilo	triflato



Ejemplo: b (bidentado) 2 (R<sub>1</sub>) a (R<sub>2</sub>)-Ag (M)

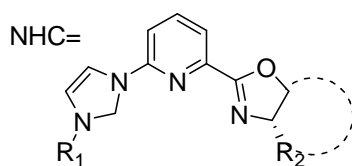
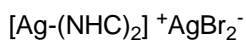
código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
b1a-Ag	fenilo	H
b2a-Ag	mesitilo	H
b2b-Ag	mesitilo	CN



Ejemplo: b (bidentado) 2 (R<sub>1</sub>) a (R<sub>2</sub>)- Ru (M) Cl (R<sub>3</sub>)- PF<sub>6</sub>(X)

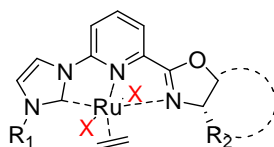
código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
b1a-RuBr	fenilo	H	Br	PF <sub>6</sub>
b1a-RuCl	fenilo	H	Cl	PF <sub>6</sub>
b1a-RuX-Cl	fenilo	H	Cl o Br	Cl
b1b-RuX	fenilo	CN	Cl o Br	PF <sub>6</sub>
b2a-RuCl	mesitilo	H	Cl	PF <sub>6</sub>
b2b-RuX	mesitilo	CN	Cl o Br	PF <sub>6</sub>
b3a-RuX	metilo	H	Cl o Br	PF <sub>6</sub>
b3b-RuX	metilo	CN	Cl o Br	PF <sub>6</sub>
b4a-RuX	butilo	H	Cl o Br	PF <sub>6</sub>
b4b-RuX	butilo	CN	Cl o Br	PF <sub>6</sub>





Ejemplo: t (tridentado) 2 (R<sub>1</sub>) x (R<sub>2</sub>) - Ag (M)

código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
t2x-Ag	mesitilo	isopropilo
t2y-Ag	mesitilo	indenilo
t2z-Ag	mesitilo	<i>tert</i> -butilo
t3x-Ag	metilo	isopropilo
t3z-Ag	metilo	<i>tert</i> -butilo
t5x-Ag	bencilo	isopropilo



Ejemplo: t (tridentado) 2 (R<sub>1</sub>) x (R<sub>2</sub>) - Ru (M) Cl (X)

código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X
t2x-RuX	mesitilo	isopropilo	Cl o Br
t2y-RuX	mesitilo	indenilo	Cl o Br
t2z-RuX	mesitilo	<i>tert</i> -butilo	Cl o Br
t2x-RuCl	mesitilo	isopropilo	Cl
t2x-RuBr	mesitilo	isopropilo	Br
t2z-RuCl	mesitilo	<i>tert</i> -butilo	Cl
t2z-RuBr	mesitilo	<i>tert</i> -butilo	Br
t5x-RuCl	bencilo	isopropilo	Cl



# Introducción

---



## Introducción

La presente Memoria se enmarca dentro del campo de la Química Sostenible, intentando, en la medida de lo posible, seguir los principios en los que esta se basa. En particular se centra en el campo de la catálisis tomando como punto de partida la necesidad de crear sistemas catalíticos más robustos y selectivos que permitan además minimizar el lixiviado del metal.

Comentaremos en esta introducción una visión general de la química sostenible (I.1) y la catálisis asimétrica (I.2), pero también los antecedentes sobre inmovilización de catalizadores, y mas concretamente de los derivados de *pyox* y *pybox*(I.3), los antecedentes de los ligandos de carbenos N-heterocíclicos (I.4), sus complejos aquirales (I.5) y quirales (I.6) con metales de transición y algunas de las reacciones típicas catalizadas por ellos (I.7).

### I.1. Química Sostenible

La definición actual de desarrollo sostenible surgió de la Comisión para Desarrollo y Medioambiente de la ONU<sup>[24]</sup> en 1987:

“hacer frente a las necesidades presentes sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras para resolver las suyas”

En la actualidad la Sociedad es consciente de que los recursos que proporciona la Naturaleza son limitados (combustibles fósiles y metales por ejemplo) y que ésta no tiene una capacidad ilimitada para tratar todos los desechos y polución que la actividad humana genera, lo que hace que nuestro modo de vida no sea sostenible en el tiempo.

La Industria Química ha sido tradicionalmente una de las actividades humanas que ha tenido mayor efecto en el Medio Ambiente, tanto en lo que respecta al consumo de recursos naturales como en la producción de desechos y polución. Al principio de la década de los 90 la Agencia para la Protección del Medioambiente de los Estados Unidos acuñó el término “**Green Chemistry**” o “**Química Sostenible**” para promover la innovación tecnológica en Química con objeto de reducir o eliminar la utilización y producción de sustancias

peligrosas en el diseño, producción y utilización de productos químicos. Desde entonces el concepto de Química Sostenible ha sido reconocido como una metodología para avanzar en el desarrollo sostenible. El desarrollo de la Química Sostenible se basa en doce principios:[25]

*Prevención.* Es mejor evitar la producción de desechos que tratarlos o limpiarlos una vez producidos.

*Economía atómica.* Los métodos sintéticos deben ser diseñados de modo que se maximice la incorporación de todos los reactivos empleados en el producto final.

*Síntesis Químicas menos peligrosas.* Los métodos sintéticos deben ser diseñados de manera que empleen sustancias con la menor toxicidad posible.

*Diseño de productos químicos seguros.* Los productos químicos han de ser diseñados para que su toxicidad sea mínima.

*Disolventes y auxiliares más seguros.* El uso de sustancias auxiliares (disolventes o agentes de separación) debe minimizarse al máximo y éstas han de ser inocuas.

*Diseño energético eficiente.* Las necesidades energéticas de los procesos químicos deben tener en cuenta su impacto económico y medioambiental. A ser posible los procesos químicos han de llevarse a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica.

*Uso de materias primas renovables.* Siempre que sea posible ha de evitarse el uso de materias primas no renovables.

*Reducción de los derivatizados.* La derivatización innecesaria (uso de agentes protectores, otras transformaciones químicas...) debe ser minimizada o evitada cuando sea posible, ya que estos pasos implican el uso adicional de reactivos y generan residuos.

*Catálisis.* Permite alcanzar más rápidamente los estados de equilibrio y en condiciones energéticas más favorables. Los catalizadores deben presentar la mayor selectividad posible.

*Diseño para la degradación.* Los productos químicos deben ser diseñados de manera que, una vez ha concluido su vida útil, se degraden produciendo productos inocuos y no persistentes en el medio ambiente.

*Análisis en tiempo real para la prevención de la polución.* Las metodologías analíticas deben desarrollarse para permitir la monitorización y control de los procesos químicos previos a la formación de sustancias peligrosas.

*Prevención de accidentes.* Las sustancias empleadas en los procesos químicos deben ser elegidas de manera que se minimice el riesgo de posibles accidentes.

## **I.2.CatálisisAsimétrica**

La aplicación de la catálisis permite mejorar la eficiencia de una reacción disminuyendo el consumo energético necesario y obteniendo mayor selectividad en el producto final. En muchos casos, los catalizadores son diseñados para simular el funcionamiento enzimático, rindiendo transformaciones químicas con elevada quimio- y enantioselectividad. Esto es particularmente importante en los campos de la química fina, farmacéutica y agroquímica, cuyos productos se caracterizan por la presencia de gran variedad de centros estereogénicos. Básicamente, la catálisis asimétrica moderna puede agruparse en tres ramas: biocatálisis, catálisis metálica y organocatálisis.<sup>[26]</sup> La primera se sigue desarrollando con éxito desde hace no mucho tiempo,<sup>[27]</sup> y la última está creciendo rápidamente compitiendo en algunos casos con las otras dos tanto en efectividad como en selectividad.<sup>[26, 28]</sup> Pero probablemente la catálisis metálica enantioselectiva ofrece la mayor versatilidad en cuanto a potenciales reacciones y sustratos a catalizar, medios donde llevarlas a cabo y reciclado de catalizadores.

Los catalizadores quirales basados en complejos órgano-metálicos consisten fundamentalmente en un catión metálico coordinando un ligando ópticamente activo. La actividad catalítica reside básicamente en el catión metálico, mientras que la transferencia de información quiral la realiza el ligando quiral. Dadas las ilimitadas posibilidades de cationes y de ligandos

quirales sería potencialmente posible encontrar un catalizador asimétrico eficaz para casi todos los procesos sintéticos.

Los catalizadores enantioselectivos empleados en fase homogénea cuentan, tanto desde el punto de vista medioambiental como desde el punto de vista práctico, con serios inconvenientes:

- ✓ Económicos: normalmente no son recuperables, emplean ligandos y metales caros que una vez utilizados han de ser desechados.
- ✓ Técnicos: suelen ser inestables y presentan dificultad de procesado y separación de la mezcla de reacción.
- ✓ Medioambientales: producen desechos de metales pesados.

La incorporación de un catalizador en una fase diferente a aquella donde va a llevarse a cabo la reacción, o catálisis heterogénea, permite llevar a cabo la separación sencilla (mediante filtración si la fase es sólida o mediante decantación si es una fase inmiscible) y la reutilización del mismo, lo que conlleva beneficios evidentes tanto desde el punto de vista económico y técnico, como desde el punto de vista medioambiental. Como consecuencia de ello y de la generalización de la química sostenible, la catálisis heterogénea se ha convertido en una vía de amplio desarrollo e investigación.<sup>[29]</sup>

### **I.3. Inmovilización de catalizadores organometálicos**

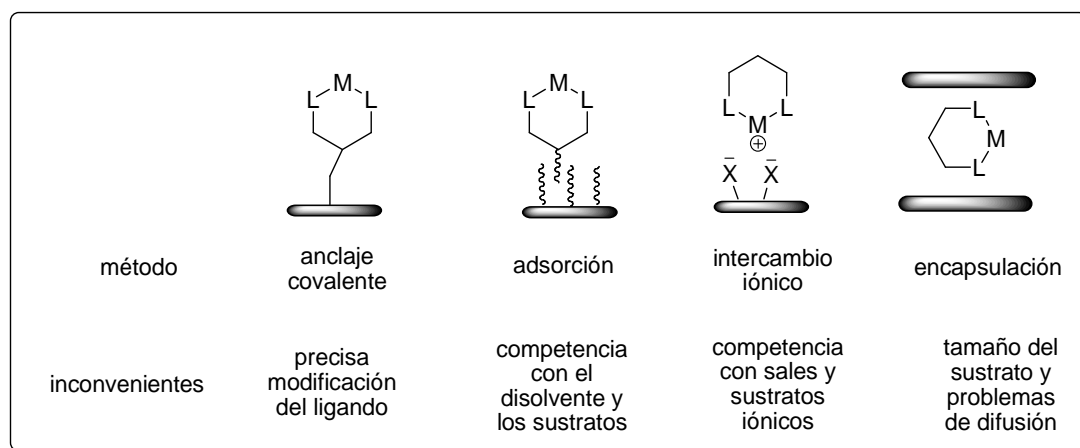
La creciente necesidad de minimizar los vertidos de metales pesados al medio ambiente, evitar la contaminación de los productos de reacción con éstos y llevar a cabo un aprovechamiento máximo de los catalizadores (economía de ligando)<sup>[24, 30]</sup> ha inducido el desarrollo de diversas metodologías para la inmovilización de catalizadores homogéneos. En función del tipo de interacción entre el catalizador y el soporte podemos hablar de:<sup>[14, 31]</sup>

- A) Separaciones bifásicas usando el catalizador homogéneo en una de ellas.
- B) Inmovilización covalente por anclaje o co-polimerización en soportes orgánicos<sup>[32]</sup> o inorgánicos.<sup>[29b]</sup>



C) Inmovilización no covalente<sup>[33]</sup> por interacciones electrostáticas, por coordinación con el soporte (ej. enlaces de hidrógeno), adsorción, encapsulación (ej. en sol-gel)<sup>[34]</sup>(Figura I.1):

**Figura I.1.** Representación esquemática de los principales tipos de inmovilización en soportes sólido adaptado de la ref<sup>14</sup>



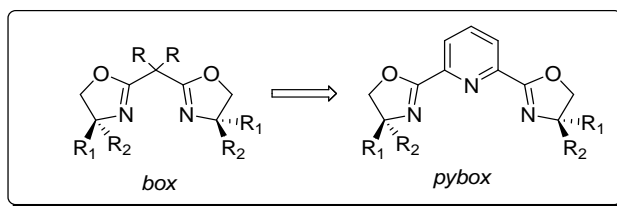
La estrategia de inmovilización más utilizada para la preparación de catalizadores quirales heterogéneos es la inmovilización de ligandos quirales en soportes insolubles mediante formación de enlaces covalentes entre soporte y ligando.<sup>[29b, 32]</sup> Este tipo de inmovilización permite una fijación más estable que el resto de métodos, pero requiere mayor esfuerzo sintético ya que es necesaria la funcionalización de los ligandos. Podemos distinguir dos estrategias diferentes para la inmovilización mediante la formación de enlaces covalentes con el soporte:

1. *Co-polimerización*, en la que se sintetiza el soporte *in-situ* y se puede, por lo tanto, diseñar las características de éste. Requiere un doble esfuerzo sintético ya que además de modificar el ligando se ha de tener en cuenta las características del soporte que se quiere generar.<sup>[1]</sup>
2. *Anclaje*, en la que el ligando funcionalizado se hace reaccionar con un soporte ya formado. Su principal ventaja es que permite emplear soportes

comerciales perfectamente caracterizados<sup>[35]</sup> o con pequeñas modificaciones<sup>[2-3, 6-7]</sup>.

Sirvan como ejemplo de ellas los trabajos desarrollados por nuestro grupo de investigación en la inmovilización de ligandos tipo piridinbisoxazolina (*pybox*). Los ligandos *pybox*, originalmente descritos por Nishiyama,<sup>[36]</sup> surgieron como un nuevo ligando a partir de las bisoxazolina (*box*) en el que se sustituye el puente metilénico central por un anillo de piridina como espaciador entre los anillos de oxazolina (*pybox*)<sup>[37]</sup> (**Figura I.2**). La presencia del anillo de piridina como espaciador entre los dos de oxazolina, además de introducir un tercer punto de coordinación, permite que las *pybox* complejen metales de tamaño medio a grande como Ru, Rh, Cu, Fe, Ni, Sn, Ir, Sc, Pd, toda la serie de los lantánidos...<sup>[37a]</sup>.

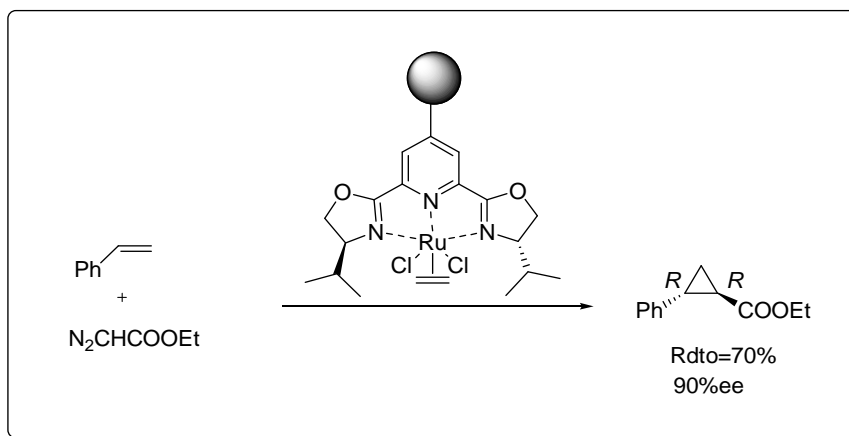
**Figura I.2**



Los catalizadores derivados de ligandos *pybox* se han utilizado en numerosas reacciones en fase homogénea como la ciclopropanación asimétrica (ACP),<sup>[10, 38]</sup> la adición aldólica de Mukaiyama,<sup>[39]</sup> apertura asimétrica de alquenos,<sup>[40]</sup> la adición 1,3-dipolar,<sup>[41]</sup> Diels-Alder,<sup>[39a, 42]</sup> hidrosililación de cetonas<sup>[36, 43]</sup> y la reacción de trimetilsililación de aldehídos<sup>[44]</sup> entre otras. Pero la inmovilización de ligandos *pybox* funcionalizados no fue descrita hasta 2002, en el seno de nuestro grupo de investigación.<sup>[1]</sup> Así, se describió la inmovilización de 2,6-bis[(4S)-4-isopropiloxazolin-2-il]piridina en resinas poliméricas de poliestireno mediante co-polimerización de ligandos 4-vinil-sustituidos. La efectividad como catalizadores de los complejos Ru-*pybox* inmovilizados se ensayó en la reacción test de ciclopropanación asimétrica (ACP) de estireno y diazoacetato de etilo obteniéndose rendimientos superiores

al 60% y enantioselectividades del 90% que se mantuvieron durante cuatro usos consecutivos del catalizador (**Esquema I.1**)

**Esquema I.1**



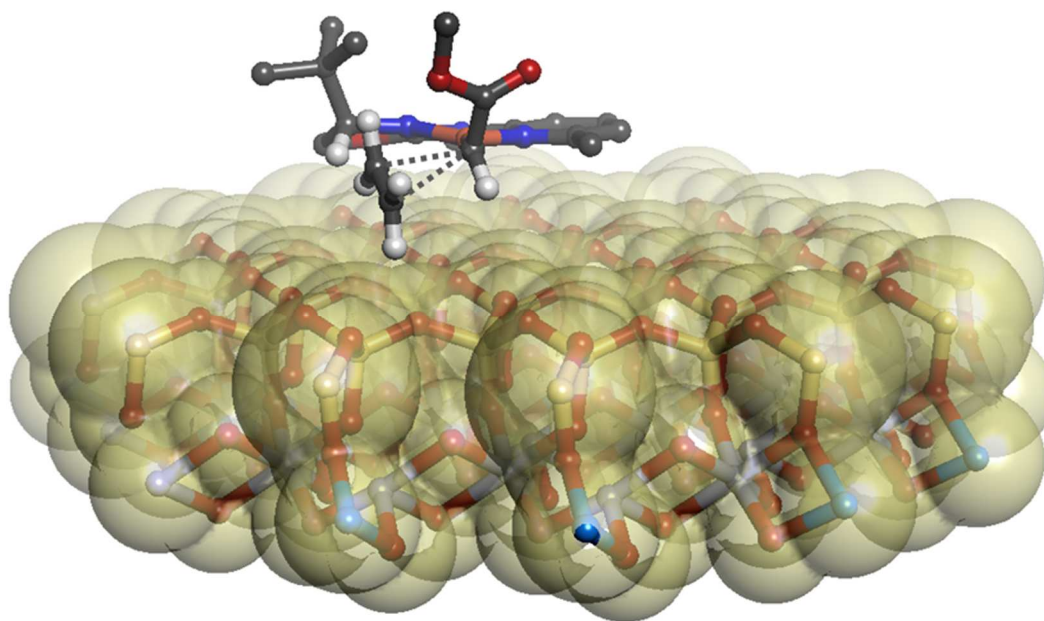
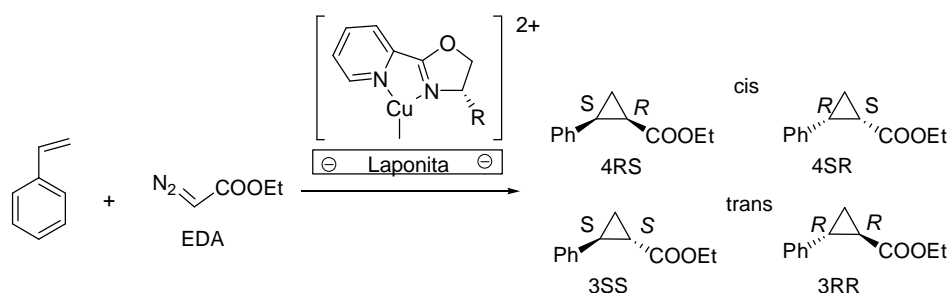
Adicionalmente, desarrollamos diferentes métodos de anclado para la inmovilización de este tipo de complejos en resinas Merrefield,<sup>[2]</sup> así como en sílices<sup>[3, 6]</sup> y almidones<sup>[7]</sup> funcionalizados. Todos los complejos  $\text{Ru(II)-pybox}$  inmovilizados preparados mediante distintas vías se ensayaron en reacciones ACP. De los ensayos se concluyó que las propiedades necesarias para obtener un sistema catalítico robusto y enantioselectivo eran: facilitar la accesibilidad al centro catalítico, evitar la presencia de grupos dadores de densidad electrónica unidos directamente al anillo de piridina y que el grupo espaciador ligando-soporte fuera poco coordinante.

Aún así, en todos los casos se produjo finalmente la pérdida de actividad y enantioselectividad, que se atribuyó al envenenamiento del catalizador por subproductos de reacción (fumarato de dietilo o maleato de dietilo), así como a la adsorción de trazas de humedad y oxígeno durante el reciclado y al lixiviado del metal.<sup>[2]</sup> Esto se racionalizó con estudios mecanísticos mediante cálculos mecano-cuánticos (QM)<sup>[4]</sup> usando la teoría de funcionales de densidad electrónica (DFT) y, en algunos casos, combinada con mecánica molecular (MM)<sup>[5]</sup> para tratar el entorno estereogénico de las estructuras catalíticas intermedias. De ellos se concluyó que la enantioselectividad de estos

catalizadores mejoraba con grupos atractores de densidad electrónica sobre el anillo de piridina, pues aproximaba los estados de transición a los centros estereogénicos, pero paralelamente disminuía la energía de enlace pybox-Ru y por tanto aumentaría el lixiviado metálico.

Nuestros cálculos preliminares nos hacían suponer que los ligandos *pybox* podían ser sustituidos por carbenos N-heterocíclicos tridentados, tipo CNN, aumentando considerablemente la energía de enlace ligando-Ru, sin aumentar significativamente la densidad electrónica sobre el rutenio durante las reacciones de ACP. Por ello propusimos los ligandos 1-[6-(oxazolin-2-il)piridin-2-il]imidazol-2-ilideno (*impyox*) como buenos candidatos para disminuir el lixiviado metálico.

También nuestro grupo había descrito la inmovilización de complejos de piridinaoxazolina (*pyox*) con Cu(I) mediante interacciones electrostáticas (intercambio iónico) en arcillas laminares de tipo laponita, **tabla I.1.**<sup>[12]</sup> Estos complejos soportados catalizaron la reacción de ACP manifestando un notable efecto del soporte, pasando la enantioselectividad del 5 % (homogéneo) al 65% (soportado) en el par *trans* y del 17% al 24% respectivamente en el par *cis* en el caso de *Phpyox*.<sup>[12]</sup> Incluso se observa una inversión de topicidad por el efecto superficie (4SR en laponita vs 4RS en homogénea para el par *cis*) con el complejo (*iPrpyox*)Cu<sup>+</sup>. En cualquier caso, y al contrario que en fase homogénea, el soporte tipo laponita induce la preferencia del par *cis* frente al par *trans*, **tabla I.1.** El mismo efecto se observó con (*box*)Cu<sup>+</sup> soportadas de simetría C<sub>1</sub>.<sup>[45]</sup> La planaridad de la superficie de laponita y la del complejo genera una nueva serie de caminos preferentes por el estado de transición en las reacciones ACP que finalmente favorecen el par *cis* y al ciclopropano 4SR.<sup>[13]</sup>

**Figura I.3.** Inmovilización de ligandos *pyox* en laponitas<sup>[46]</sup>**Tabla I.1.**

R	Anion	Disolvente	Rdto (%)	trans/cis (%)	% ee	
					trans	cis
Ph	OTf	DCM	65	67/33	5(3RR)	17(4RS)
Ph	Laponita	DCM	59	45/55	27(3RR)	27(4RS)
Ph	Laponita	Estireno	68	31/69	65(3RR)	24(4RS)
iPr	OTf	DCM	55	69/31	4(3RR)	8(4RS)
iPr	Laponita	DCM	48	46/54	13(3RR)	1(SR)
iPr	Laponita	Estireno	53	33/67	27 (3RR)	12(4SR)

Sin embargo, estos catalizadores inmovilizados por intercambio iónico funcionaron bien solo durante dos ciclos debido al lixiviado del metal activo. La

alternativa que proponemos para disminuir el lixiviado, y que está abordada en esta Tesis, es fijar el complejo mediante la formación de enlaces covalentes. Todo ello viene a demostrar que para la inmovilización, una técnica de mayor dificultad, pero probablemente mas fiable, es diseñar tanto ligando como soporte específicamente para obtener un catalizador soportado mejor que el homogéneo.

Cuando los catalizadores quirales soportados mediante co-polimerización en forma de monolitos son estables y selectivos en la reacción<sup>[47]</sup> trabajando en modo discontinuo, puede abordarse el diseño de procesos en flujo continuo.<sup>[48]</sup> El trabajo en flujo continuo representa algunas ventajas como que las condiciones de reacción (velocidad de flujo, estequiometría, temperatura y presión) pueden variarse independientemente permitiendo una mayor reproducibilidad y facilitando la optimización de los procesos. A pesar de ello, la aplicabilidad de los sistemas continuos esta limitada habitualmente por la falta de control de la dinámica de fluidos de los procesos.

Se ensayaron en el grupo minireactores monolíticos de flujo continuo con sistemas *pybox*-Ru utilizando como disolvente diclorometano en la reacción de ACP de diazoacetato de etilo y estireno obteniéndose buenos rendimientos de ciclopropanos y enantioselectividades del 75-90%*ee*.<sup>[9]</sup> Similarmente, los minireactores de flujo continuo funcionaron bien para complejos Cu-*box*.<sup>[49]</sup> Los reactores en modo continuo minimizaban la desactivación del catalizador de rutenio, causada por la adsorción de humedad y oxígeno durante el reciclado en los procesos discontinuos permitiendo su uso varias veces llegando a alcanzar tiempos operacionales totales de 33 horas con una actividad catalítica similar a la del complejo en fase homogénea.<sup>[9]</sup> Adicionalmente, se diseñaron estos procesos sustituyendo un disolvente tóxico, como es el diclorometano, por el CO<sub>2</sub> en condiciones supercríticas o incluso trabajando sin disolvente con la intención de elaborar procesos catalíticos más benignos con el medio ambiente. En ausencia de disolvente, el sistema continuo experimentó un aumento tanto

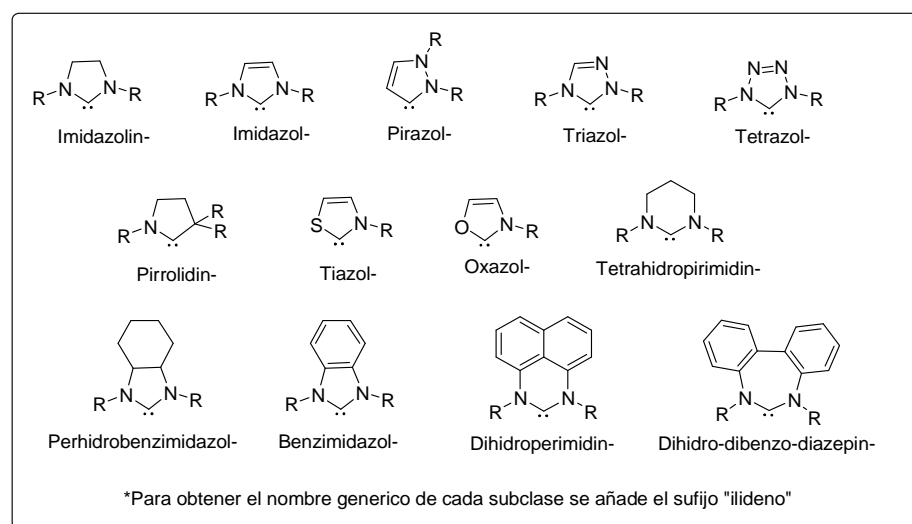
en eficiencia como en quimioselectividad respecto al trabajo con diclorometano en condiciones similares. Utilizando CO<sub>2</sub> supercrítico se registró una menor conversión de EDA y menor rendimiento de ciclopropanos debido al menor tiempo de residencia en el reactor, aunque los resultados de quimioselectividad y enantioselectividad fueron similares.<sup>[9]</sup>

#### **I.4.Ligandos de tipo carbenoide N-heterocíclico (NHC)**

Los ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC) son buenos candidatos para sustituir a otros ligandos típicamente  $\sigma$ -dadores, como los fosfanos (antiguamente llamados fosfinas) o los heterociclos N-dadores, por la mayor energía del enlace metal-carbeno.<sup>[50]</sup> Tal y como hemos apuntado en el prólogo, los ligandos carbénicos pueden contribuir a la disminución del lixiviado metálico sin compromiso de la enantioselectividad si están adecuadamente diseñados.

Los ligandos NHC son carbenos cíclicos con, al menos, un sustituyente  $\alpha$ -amino.<sup>[51]</sup> Las subclases de carbenos N-heterocíclicos más frecuentes se recogen en la **figura I.4**.

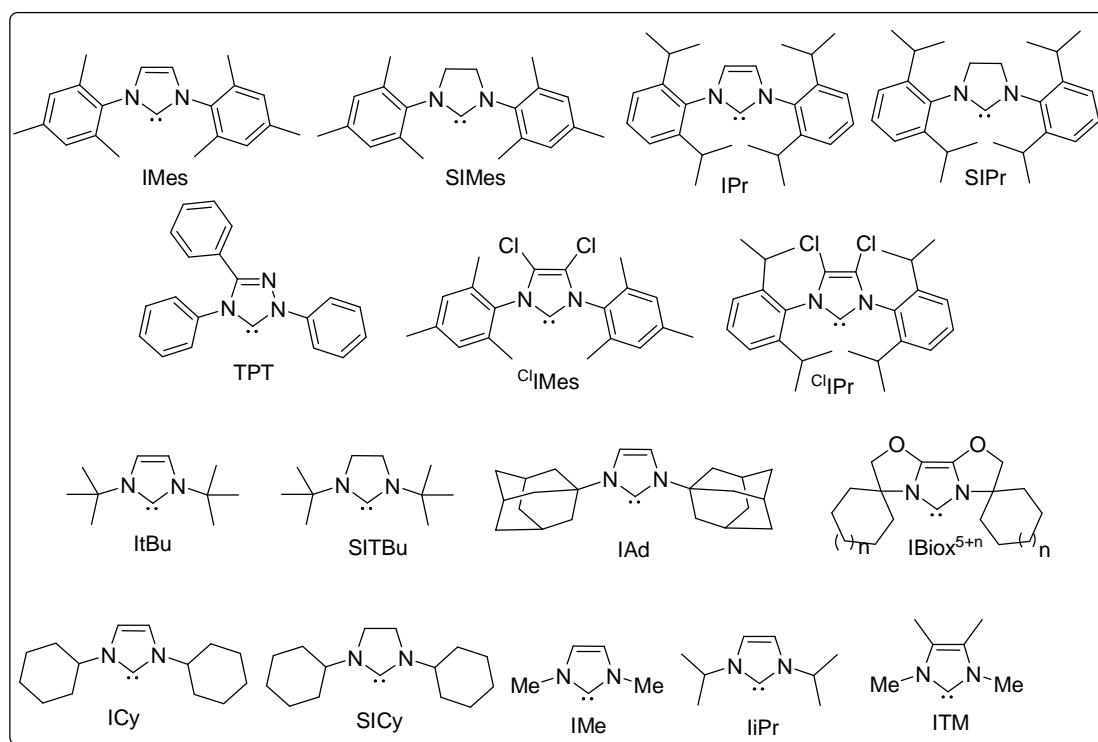
**Figura I.4.**



La química de los ligandos tipo NHC fue descrita, en primer lugar, por Wanzlick en 1961.<sup>[52]</sup> Posteriormente, a partir del primer trabajo sobre la formación de complejos metálicos con ligandos N-heterocíclicos derivados de

imidazol, pirazol y triazol descrito por Öfele,<sup>[53]</sup> Lappert desarrolló su química de coordinación.<sup>[54]</sup> Sin embargo, el estudio que determinó la aplicación de estos ligandos en catálisis fue la síntesis y caracterización del primer carbeno libre descrita por Arduengo.<sup>[55]</sup> Este carbeno N-heterocíclico, estable tanto en presencia de oxígeno ambiental como de humedad, estaba basado en el anillo imidazol-2-ilideno con un grupo adamantilo como sustituyente en cada átomo de nitrógeno del heterociclo. El impedimento estérico de los grupos adamantilo juega un papel decisivo, protegiendo al carbeno de la dimerización (**IAd**, **Figura I.5**).

**Figura I.5.** Estructuras y acrónimos de los NHC más utilizados.



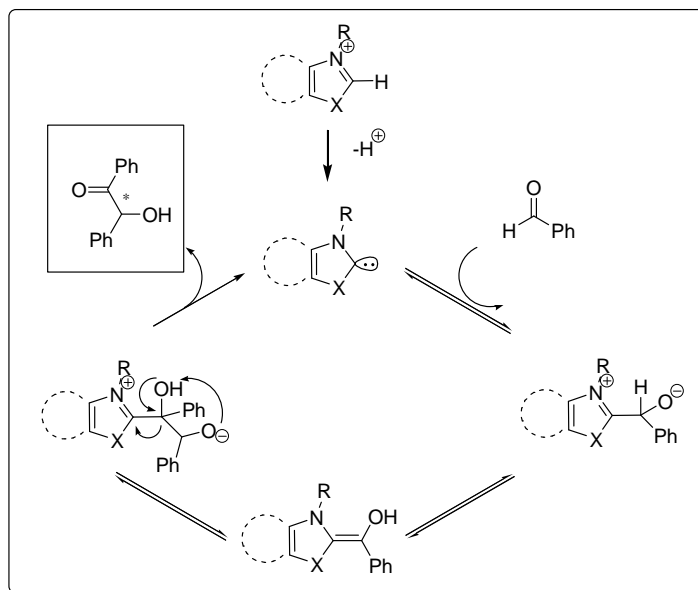
El hecho de que algunos carbenos pudieran ser aislados y manipulados trabajando en condiciones clásicas de atmósfera inerte impulsó el interés en su química de coordinación. Así, la obtención de ligandos de tipo NHC para aplicaciones en catálisis homogénea fue estudiada por Herrmann,<sup>[56]</sup> Enders<sup>[57]</sup> y Dixneuf y Cetincaya,<sup>[58]</sup> convirtiéndose en una familia de ligandos cuya



aplicabilidad actualmente es comparable a la de los clásicos ciclopentadienilos y las fosfinas.<sup>[59]</sup> De las subclases de NHC mencionadas anteriormente, los más utilizados en catálisis en la actualidad son los imidazol-2-ilidenos, imidazolin-2-ilidenos y triazol-2-ilidenos, de los cuales, los más significativos se recogen en la **figura I.4**. Los triazol-2-ilidenos son buenos organocatalizadores<sup>[60]</sup> mientras que los imidazol-2-ilidenos y los imidazolin-2-ilidenos se han impuesto como ligandos muy versátiles de metales de transición para catálisis organometálica.<sup>[61]</sup>

Aunque queda fuera del alcance de esta Tesis, conviene recordar la potencialidad de los NHC como organocatalizadores,<sup>[26, 62]</sup> y la posible aplicación en este campo de una buena parte de los ligandos descritos en esta Tesis. El mecanismo de participación de un NHC en la condensación benzoínica puede servir como ejemplo de este tipo de organocatálisis (**Esquema I.2**). La organocatálisis está en fuerte desarrollo en la actualidad,<sup>[63]</sup> y aunque los NHC habituales no catalizan enantioselectivamente, cuando se combinan con aminas secundarias quirales si se han obtenido buenas enantioselectividades en condensaciones de carbonil derivados, epoxidaciones y esterificaciones, pero no tan buenos en la reacción de aziridinización (<65% ee).<sup>[64]</sup>

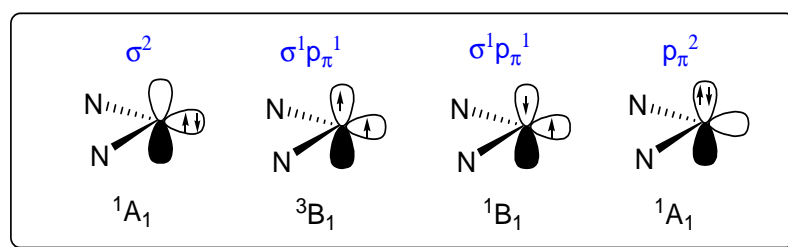
**Esquema I.2.** Condensación benzoínica catalizada mediante organocatálisis.<sup>[26]</sup>



La revisión de las propiedades electrónicas de los ligandos NHC y del enlace que forman con los centros metálicos nos ayudará a explicar su química de coordinación, así como la estabilidad de los catalizadores organometálicos con ligandos NHC. Los carbenos son compuestos neutros con un átomo de carbono divalente que presenta seis electrones en su esfera de coordinación.<sup>[65]</sup> En general los NHC presentan una geometría que puede corresponder a unos orbitales frontera tipo orbital híbrido  $sp^2$  y un orbital  $p$ , perpendicular al plano del  $sp^2$ , que generalmente se denominan  $\sigma$  y  $p_\pi$ , respectivamente. Así, hay cuatro configuraciones electrónicas posibles en los carbenos N-heterocíclicos (**figura I.6**). El estado fundamental habitual es un estado singlete  $^1A_1$  de configuración  $\sigma^2$ . Descartando la elevada energía del estado singlete  $^1A_1$  con configuración  $p_\pi^2$ , solo contribuyen significativamente los estados electrónicos triplete  $^3B_1$  y singlete excitado  $^1B_1$  que presentan los orbitales  $\sigma$  y  $p_\pi$  semiocupados. Con esta estructura electrónica, la estabilidad de los NHCs depende de la diferencia de energía, o *gap*, entre los estados singlete-triplete  $\sigma$ - $p_\pi$  ( $E_{S-T}$ ).<sup>[66]</sup> Si esta energía es superior a 40 kcal/mol se encuentra favorecido el

estado singlete.<sup>[67]</sup> En los NHCs de tipo imidazolin-2-ilideno, bencimidazol-2-ilideno e imidazol-2-ilideno la energía entre el estado singlete y el estado triplete es de 65 a 85 kcal/mol, lo que indica claramente que el estado electrónico singlete  $^1A_1$  está favorecido en estos casos.<sup>[66]</sup> La principal explicación de la estabilidad de este estado en los NHC se relaciona con el efecto inductivo de los nitrógenos que son  $\sigma$ -atractores por tanto estabilizan el orbital  $\sigma$  del átomo de carbono. Esta estabilización del orbital  $\sigma$  sin casi afectar la del  $p_\pi$  aumenta la diferencia de energía entre los estados singlete y triplete.<sup>[65]</sup> Paralelamente se produce cierta estabilización adicional del estado singlete por el efecto mesómero de  $\pi$  donación de los pares de electrones solitarios de los átomos de nitrógeno sobre el orbital  $p_\pi$  vacío del carbono carbénico.<sup>[68]</sup> Todo ello contribuye al elevado  $gap$   $E_{S-T}$  de los NHC y por tanto a su estabilidad.

**Figura I.6.** Configuración electrónica de los carbenos N-heterocíclicos, adaptado de la ref <sup>[65]</sup>



La estructura electrónica descrita para los NHC hace que tengan gran tendencia a dimerizar.<sup>[69]</sup> Pero la estabilidad de los carbenos NHC monoméricos también dependerá de aspectos estéricos además de los electrónicos.<sup>[69]</sup> La estabilidad electrónica estará relacionada tanto con la densidad electrónica de tipo  $\sigma$  que los nitrógenos retiran del carbeno como con la densidad electrónica de tipo  $\pi$  que se cede al orbital  $p_\pi$  del carbeno, que a su vez implicará a los orbitales  $p_\pi$  de los átomos de nitrógeno y que puede extenderse hasta los carbonos 4 y 5 del anillo de imidazol.<sup>[55]</sup> De hecho el  $gap$   $E_{S-T}$  en los imidazolin-2-ilidenos es  $\sim 70$  kcal/mol mientras que en los imidazol-2-ilidenos es de  $\sim 85$  kcal/mol y por tanto muestran menos tendencia a

dimerizar.<sup>[66]</sup> Afortunadamente el efecto estérico debido a sustituyentes voluminosos sobre los nitrógenos protege a los carbenos N-heterocíclicos de la dimerización. Así la familia de los NHCs basados en anillos de imidazol con N-sustituyentes voluminosos, como refleja la **figura I.4**, es una de las más estables termodinámicamente frente a la dimerización.<sup>[70]</sup> En este sentido se ha intentado racionalizar la energía de dimerización de los NHCs<sup>[69]</sup> separando los efectos estéricos y los electrónicos.<sup>[71]</sup> Uno de los límites de este tipo de cálculos es que predicen únicamente la estabilidad termodinámica de un NHC sin tener en cuenta la posible estabilidad cinética.<sup>[72]</sup> En ese estudio, la energía de dimerización de un NHC,  $E_{\text{dim}}$ , se describe mediante la ecuación **I.1.**, donde  $\text{NHC}_{\text{estérico}}$  y  $\text{NHC}_{\text{electrónico}}$  son los parámetros utilizados para expresar las propiedades estéricas y electrónicas respectivamente y A, B y C son parámetros empíricos deducidos (típicamente  $A=+3,22$ ,  $B=+1,99$  y  $C=-220,34$  kcal/mol cuando se incluyen los efectos de solvatación)<sup>[72]</sup> para reproducir un conjunto de valores de  $E_{\text{dim}}$ .

$$E_{\text{dim}} = A \times \text{NHC}_{\text{estérico}} + B \times \text{NHC}_{\text{electrónico}} + C \quad (\text{ec. I.1})$$

Para estimar la contribución electrónica a la energía de dimerización se utiliza la diferencia de energía entre el estado singlete y el estado triplete de forma que  $\text{NHC}_{\text{electrónico}} = E_{\text{S-T}}$  y para la contribución estérica se asume que  $\text{NHC}_{\text{estérico}} = \%V_{\text{Bur}}$ , que se define como el volumen encerrado en el solapamiento entre una esfera de radio 3 Å centrada alrededor del metal con los átomos del ligando dentro de esta esfera. La longitud del enlace M-L se establece de igual valor para todos los ligandos unidos al mismo metal. Cuando un ligando es más voluminoso, mayor será la cantidad de la esfera ( $\%V_{\text{bur}}$ ) que es ocupada por dicho ligando.<sup>[73]</sup> Los valores de  $E_{\text{S-T}}$  y  $\%V_{\text{Bur}}$  utilizados se obtienen mediante cálculos DFT. Este método permite estimar un rango de energías de dimerización dentro del cual un NHC permanece relativamente estable como monómero ( $E_{\text{dim}} > -2,6$  kcal/mol en fase gas, +3,3 en THF) o dimeriza ( $E_{\text{dim}} < -18,9$  kcal/mol en fase gas, -9,4 en THF).<sup>[72]</sup>

La dificultad para obtener y aislar carbenos libres estables por su tendencia a dimerizar,<sup>[69]</sup> hace que la obtención de los complejos metálicos M-(NHC) sea realizada generalmente mediante desprotonación *in situ* de sales cuaternarias de los correspondientes N-heterociclos<sup>[74]</sup> o mediante metalación de dichas sales.<sup>[75]</sup> La energía de enlace M-NHC varía mucho: desde 26 kcal/mol para complejos aniónicos de titanio hasta 98 kcal/mol para los catiónicos de oro, teniendo un valor medio alrededor de 70 kcal/mol.<sup>[76]</sup> En esos valores el término más importante es la interacción orbitalica, mientras que la estérica es de menor entidad y contribuye al ajuste fino de las energías relativas de enlace. Las tendencias generales observadas en los enlaces M-NHC pueden resumirse en:<sup>[76]</sup>

A) Los metales con mayor contribución de electrones  $d$  forman enlaces M-(NHC) mas fuertes, por lo que la energía de enlace carbono-metal aumenta de izquierda a derecha en los metales de transición.

B) Los complejos aniónicos presentan energías M-(NHC) más débiles que los catiónicos, y en los primeros el término estérico es desestabilizante mientras que en los segundos es estabilizante.

C) Los ligandos adicionales  $L_n$ M-NHC que aumenten la densidad electrónica sobre el metal debido a interacciones secundarias tipo  $\pi$ , aumentarán la interacción orbitalica metal-carbeno aunque también aumentarán la repulsión estérica tipo Pauli.

Los ligandos NHC se consideraron, en un principio, como  $\sigma$  dadores puros con una capacidad de retrodonación de densidad electrónica tipo  $\pi^*$  despreciable. Posteriormente, se describieron ejemplos que evidenciaron una contribución considerable de retrodonación tipo  $\pi^*$  al enlace M-(NHC).<sup>[50a-c]</sup> También se conocen complejos donde los NHC actúan como ligandos de tipo  $\pi$ -dador.<sup>[56]</sup> En la **figura I.7**, se muestran las tres contribuciones enlazantes que se dan en los complejos con enlace M-NHC:<sup>[76]</sup>

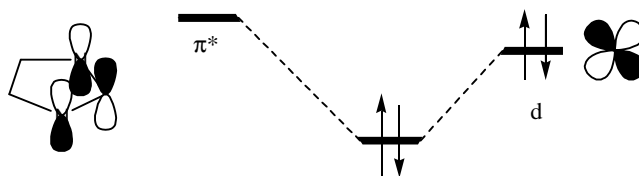
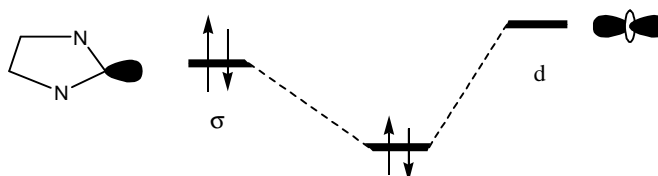
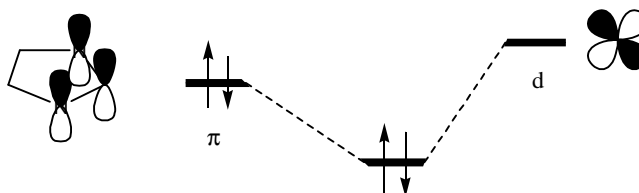
- La retrodonación electrónica de los orbitales d del metal al orbital  $\pi^*$  del carbeno NHC ( $\pi^* \leftarrow d$ )
- La donación  $\sigma \rightarrow d$  de carbeno a metal
- La donación  $\pi \rightarrow d$  de carbeno a metal.

Estas contribuciones al enlace M-NHC varían en función del tipo de heterociclo, así como las características de los sustituyentes y del metal.<sup>[77]</sup> Mediante cálculos DFT se ha estudiado la contribución orbitalica de cada una de estas interacciones enlazantes M-NHC, concluyendo que:<sup>[78]</sup>

A) La contribución al enlace de la interacción  $\sigma$  disminuye al aumentar los electrones d del metal (90%  $d^0$  hasta 80%  $d^{10}$ ) y paralelamente la contribución al enlace de la interacción  $\pi$  aumenta al aumentar los electrones d (10%  $d^0$  hasta 20%  $d^{10}$ )

B) los dos términos de la interacción  $\pi$  varían de manera opuesta entre sí, mientras que la retrodonación  $\pi^*$  aumenta con los electrones d (65%  $d^0$  hasta 90%  $d^{10}$ ), la donación  $\pi$  disminuye (35%  $d^0$  hasta 10%  $d^{10}$ ).

Hay que hacer notar que algunos trabajos atribuyen mayor contribución a la interacción  $\pi$  (de 10% a 40%).<sup>[77]</sup> También los imidazolin-2-ilidenos se diferencian de los imidazol-2-ilidenos en cuanto a energía de enlace, así los primeros presentan enlaces Pt-NHC más fuertes que los segundos debido tanto a una mayor contribución la  $\sigma$  donación como de la retrodonación  $\pi^*$ .<sup>[79]</sup>

**Figura I.7.** Contribuciones enlazantes en el enlace M-(NHC) adaptado [76]a) NHC  $\leftarrow$  M (retrodonación)b) NHC  $\rightarrow$  M (donación tipo sigma)c) NHC  $\rightarrow$  M (donación tipo pi)

Las entalpías de disociación de ligandos NHC (BDE) en algunos complejos se han determinado experimentalmente y en general coinciden bastante aproximadamente con las calculadas mediante métodos DFT (BP86/TZP(Ru):TZ2P, incluyendo efectos relativísticos con la aproximación ZORA, **tabla I.2**).<sup>[80]</sup> La tabla claramente refleja la mayor BDE de los ligandos NHC saturados (SIMes o SIPr) frente a los correspondientes insaturados (IMes o IPr), y el efecto estérico de los sustituyentes arílicos del NHC (BDE ITol>IMes>IPr).<sup>[80]</sup> Algo similar ocurre en los complejos (NHC)Ni(CO)<sub>2</sub>, (BDE IAd>ItBu)<sup>[81]</sup>(**tabla I.2**). Las frecuencias de elongación de CO en complejos [(NHC)Ir(CO)<sub>2</sub>Cl] también se aproximan adecuadamente mediante cálculos DFT (PBE/SDD(Ir):SVP).<sup>[82]</sup>

**Tabla I.2.** Energía de disociación de enlace M-NHC (BDE) en algunos complejos

Complejo	BDE [kcal/mol]	
	experimental	DFT
Cp*Ru(ITol)Cl	18,8	26,2
Cp*Ru(SIMes)Cl	16,8	19,2
Cp*Ru(IMes)Cl	15,6	19,2
Cp*Ru(IPr)Cl	11,1	11,6
Cp*Ru(SIPr)Cl	12,1	10,9
(ItBu)Ni(CO) <sub>2</sub>	37	44,3
(IAd)Ni(CO) <sub>2</sub>	42	46,5

Como se refleja en la **tabla I.3** para complejos de níquel(0), las BDE calculadas para los ligandos NHC arílicos son mayores que las de las fosfinas, no así las BDE de NHC alquílicos impedidos.<sup>[81]</sup> Similares conclusiones pueden deducirse para complejos de rutenio.<sup>[50d]</sup> Además, las diferencias estéricas entre fosfinas y NHCs son más que notables como refleja la **figura I.8**. En los complejos metal-fosfinas, los sustituyentes en el fósforo apuntan en dirección contraria al metal formando un cono. Así, la demanda estérica de estos ligandos se puede describir mediante los parámetros del ángulo de cono descritos por Tolman.<sup>[83]</sup> Sin embargo la topología de los carbenos N-heterocíclicos es diferente, siendo más complicado definir los parámetros que determinan la demanda estérica, pese a que se utiliza como parámetro orientativo el %V<sub>bur</sub> definido anteriormente.



**Tabla I.3.** Demanda estérica y energía de enlace de algunos ligandos característicos de tipo NHC y tipo fosfina en  $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$

L	%VBur M-L(2,00 Å)	BDE [Kcal/mol] DFT
IMes	26	41,1
SIMes	27	40,2
IAd	37	20,4
ItBu	37	24,0
PPh <sub>3</sub>	22	26,7
PtBu <sub>3</sub>	30	28,0

Los sustituyentes sobre los nitrógenos del ligando NHC tienen un gran impacto estérico, ya que se disponen hacia el metal formando una especie de bolsillo. De hecho la rotación en torno al enlace metal-carbeno puede producir cambios sustanciales en las interacciones estéricas y electrónicas.

**Figura I.8.**



### **I.5. Complejos metálicos con ligandos NHC quirales**

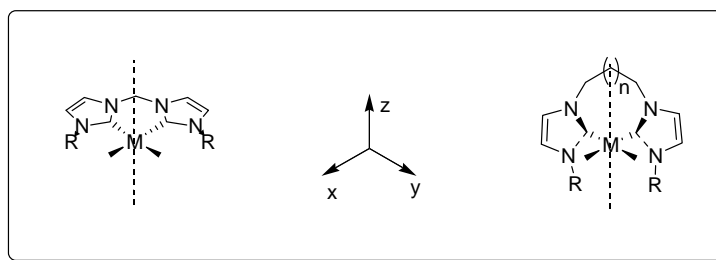
A pesar del corto espacio de tiempo en que vienen desarrollándose los catalizadores derivados de ligandos carbénicos, hay varias recopilaciones recientes sobre la amplia variedad de ligandos NHC,<sup>[84]</sup> multiNHC<sup>[85]</sup> y carbociclos carbénicos<sup>[86]</sup> útiles para la formación de complejos catalíticos con metales de transición tardía<sup>[87]</sup> (grupos 7-11) aplicables a distintas reacciones<sup>[56, 88]</sup>. Por el contrario está muy poco desarrollada la preparación de complejos estables de NHC con metales de transición temprana (grupos 4 y 5) y por tanto su posible aplicación catalítica.<sup>[89]</sup>

Inicialmente, los ligandos NHC más utilizados fueron ligandos monodentados del tipo imidazol-2-ilideno o imidazolin-2-ilideno que fueron muy estudiados para la síntesis de catalizadores de rutenio activos en la

reacción de metátesis de olefinas.<sup>[90]</sup> Posteriormente se publicaron ligandos bidentados y tridentados donde se une el efecto quelato a la estabilidad que confiere el enlace metal-carbeno.<sup>[61b]</sup> Los ligandos NHC bidentados descritos incluyen principalmente átomos coordinantes tipo  $C,C;C,N$  y menos frecuentemente  $C,O$  y  $C,P$ .<sup>[84]</sup> Los ligandos tridentados, o *pincer*, cuentan todavía con escasos ejemplos aunque la mayoría son simétricos y, en función de los átomos coordinantes, del tipo  $C,C,C;C,N,C;N,C,N$  o  $P,C,P$ .<sup>[61c]</sup> Igualmente son escasos los ejemplos de complejos con actividad catalítica basados en ligandos NHC quirales<sup>[91]</sup> que cuentan con limitado éxito en catálisis asimétrica<sup>[92]</sup>.

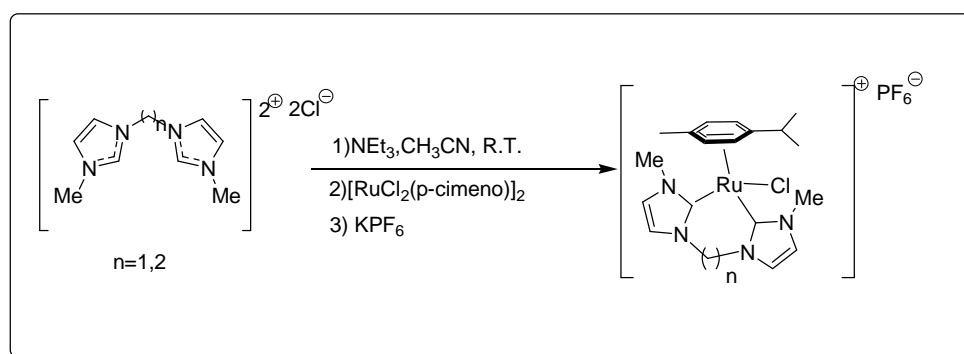
Los complejos con ligandos quelantes tipo *bis*NHC se extienden a un buen número de metales de transición.<sup>[61b]</sup> En dichos ligandos bidentados, a diferencia de los monodentados, la rotación en torno al enlace M-(NHC) está impedida de forma que el eje del ligando se coloca en una disposición u otra dependiendo de la longitud y rigidez del puente que une ambos fragmentos NHC formando así complejos con diferentes disposiciones.<sup>[61b]</sup> Los ligandos con puentes cortos entre los NHC, como un puente metilénico, tienden a adquirir una estructura pseudo plano cuadrada con los NHC cerca del plano xy (**figura I.8**),<sup>[93]</sup> aunque también se ha descrito la inversión conformacional “bote a bote” en metalaciclos de paladio de 6 átomos.<sup>[93-94]</sup> En cambio con puentes más largos, los planos de los NHC tienden a orientarse verticalmente (eje z) y la inversión conformacional del metalaciclo está impedida, como se ha podido comprobar tanto en complejos de rodio<sup>[95]</sup> como de iridio<sup>[96]</sup> (**figura I.9**).

**Figura I.9.** Efecto de la longitud del puente en la orientación de los anillos heterocíclicos en ligandos tipo *bis*NHC.

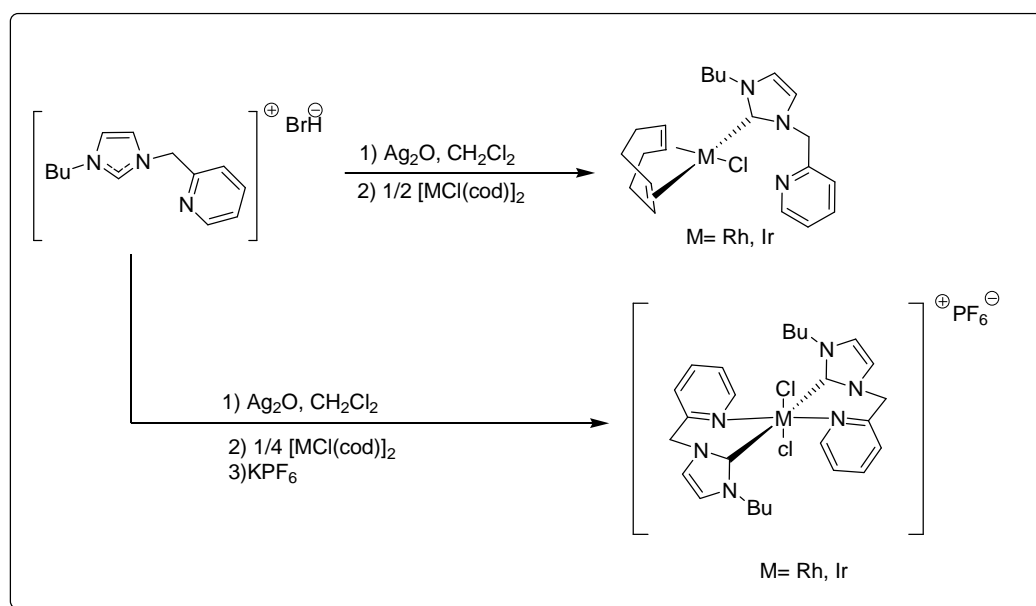


Adicionalmente, se ha demostrado que la longitud del puente puede ejercer un efecto notable en la preparación de complejos de rutenio tipo *bis*(NHC)-Ru-areno.<sup>[97]</sup> Así, se han descrito buenos rendimientos en la preparación de complejos de rutenio con ligandos con un puente metilénico, muy bajos con un puente etilénico entre ambos NHC y, en el caso de puente propilénico, no se formó el correspondiente complejo *bis*(NHC)-Ru-areno (**esquema I.3**).

**Esquema I.3.** Preparación de complejos *bis*(NHC)-Ru-areno.

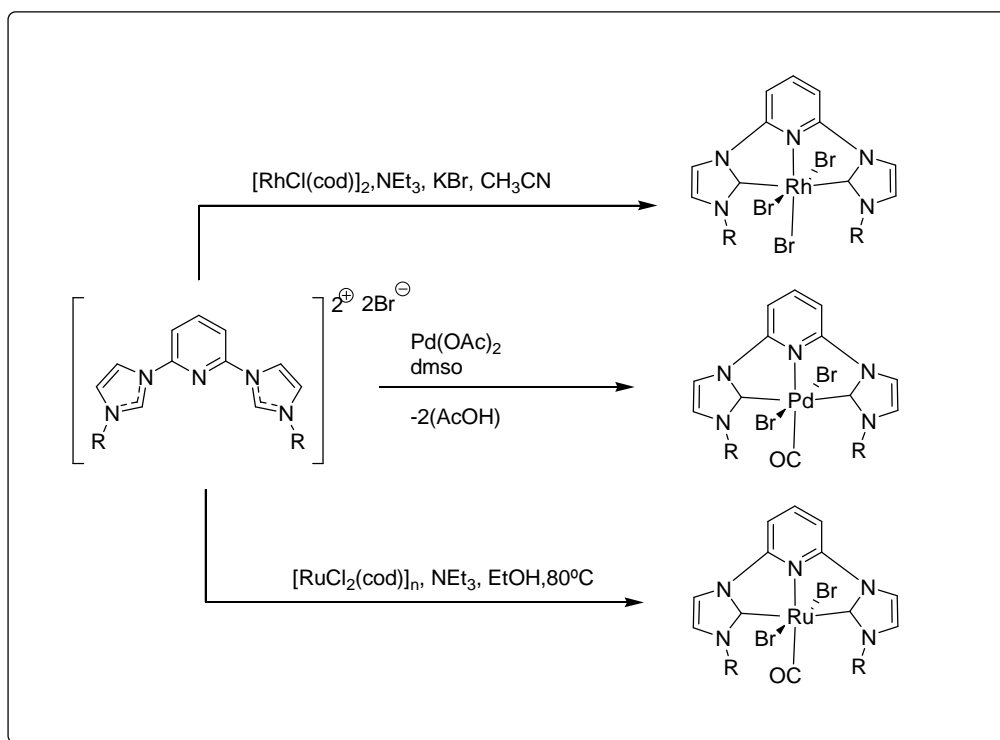


Los ligandos NHC bidentados que portan heteroátomos han dado lugar a un buen número de catalizadores organometálicos homogéneos.<sup>[98]</sup> Dentro de estos, cabe destacar la diversidad de coordinación mostrada por los ligandos piridina-linker-NHC tanto en la posición del carbeno<sup>[99]</sup> como en la disposición de los ligandos sobre la esfera de coordinación de complejos de rodio e iridio (**esquema I.4**).<sup>[98a]</sup> Similarmente los complejos de pirimidina-NHC con Ni, Pd y Pt dan lugar a una variada disposición de los ligandos en la esfera de coordinación.<sup>[100]</sup>

**Esquema I.4.**

Los ligandos tridentados con sólo una o dos funcionalidades tipo NHC están menos desarrollados que los bidentados, a pesar de que algunos complejos presentan actividades catalíticas notables.<sup>[61c, 101]</sup> Estos ligandos constan, habitualmente, de una estructura donde el NHC se encuentra como puente entre dos fragmentos con grupos que contienen átomos dadores de densidad electrónica (N u O) o bien una estructura de tipo *bis*(carbenoide) donde el puente contiene un grupo con un átomo dador (N).<sup>[61c]</sup> Posiblemente los más estudiados son los ligandos tipo 2,6-di(NHC)piridina. El primer complejo con ligandos pincer de este tipo se preparó mediante reacción de la sal de bis(imidazolio)piridina con  $Pd(OAc)_2$  rindiendo especies de Pd(II) activas en la catálisis de reacciones de acoplamiento de Heck(**Esquema I.4**).<sup>[102]</sup> Además, se han sintetizado complejos organometálicos de estructura octaédrica basados en estos ligandos pincer con otros centros metálicos, entre los que cabe destacar los de Rh(I),<sup>[103]</sup> Rh(III)<sup>[103]</sup> y Ru(II) (**esquema I.5**).<sup>[104]</sup>

Esquema I.5.



Como se muestra en el **esquema I.5.** los ligandos *pincer* se colocan en una disposición meridional en geometrías octaédricas salvo en casos donde los puentes del ligando permiten que este pierda rigidez y sea posible una disposición facial.<sup>[105]</sup> En geometrías de tipo planocuadrada, los ligandos NHC tipo pincer adquieren una conformación pseudo-meridional.<sup>[102, 106]</sup> Esta disposición meridional se mantiene a lo largo de complejos formados con los metales de transición a excepción de los de plata(I) que acepta solo uno o dos NHC.<sup>[61a]</sup>

Los complejos de ligandos *pincer* con grupos NHC se han descrito mayoritariamente para metales de transición de los grupos 8, 9 y 10 (rutenio, rodio y paladio), ya que los de los 4-7 son muy escasos.

- Dentro de los metales de transición del grupo 8, hasta donde sabemos no se han descrito complejos de osmio con ligandos *pincer* NHC y los ejemplos con hierro son muy escasos.<sup>[107]</sup> Respecto al rutenio, aunque el ejemplo de complejo con NHC-Ru más conocido sea probablemente el

catalizador de metátesis de segunda generación de Grubbs,<sup>[108]</sup> existen relativamente pocos ejemplos de ligandos *pincer* NHC-Ru. Sin embargo el *pincer* de rutenio del **esquema I.4** es extremadamente activo en reacciones de transferencia de hidrógeno (TON >100,000).<sup>[104]</sup>

- Dentro del grupo 9, no se han descrito complejos catalíticos con ligandos *pincer* NHC y metales de configuración 5d. De hecho, sólo se ha descrito un complejo *pincer* NHC-Co aunque no ha sido caracterizado estructuralmente.<sup>[33]</sup> El rodio es el metal de este grupo con más complejos caracterizados.<sup>[103, 109]</sup>

- En el grupo 10 básicamente se describen ejemplos con paladio,  $[Pd(CNC)X]Y$ , donde el entorno del centro metálico es planocuadrado y el ligando se encuentra en disposición meridional,<sup>[102, 106]</sup> aunque dependiendo de la longitud del linker entre NHC y piridina el entorno estéreo-electrónico puede variar.<sup>[110]</sup>

- Dentro de los complejos con metales del grupo 11 destaca el papel fundamental de los complejos Ag-NHC como agentes de transferencia de NHC a otros metales de transición, a excepción de los pertenecientes a los grupos 4-7.<sup>[111]</sup> El entorno de coordinación del centro metálico en la mayoría de ejemplos descritos corresponde a un centro metálico catiónico coordinado con dos ligandos NHC, siendo el anión no coordinante. La geometría de coordinación del metal es lineal. Cuando el anión es el  $[Ag(haluro)_2]^-$ , se han observado interacciones bimetalicas entre ambos centros de plata.<sup>[61a]</sup>

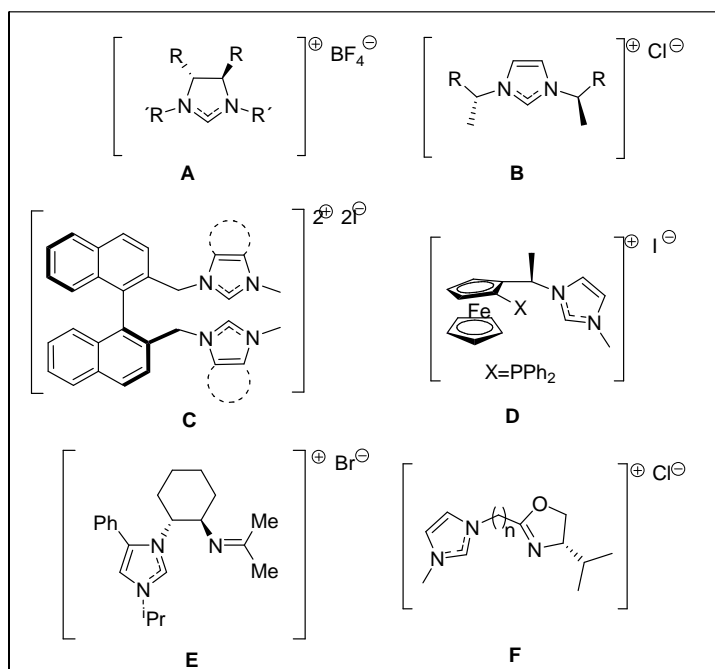
### **I.6. Complejos metálicos con ligandos NHC quirales**

La preparación de ligandos NHC quirales para la síntesis de complejos de metales de transición aplicados a catálisis asimétrica se describió por primera vez en 1996, usando complejos de Rh(I) con ligandos tipo B de la **figura I.9**. Estos complejos catalizaron la hidrosililación de cetonas con hasta un 32% ee.<sup>[74]</sup> Desde entonces, se ha descrito un buen número de ligandos NHC quirales,<sup>[56, 74,</sup>

<sup>91, 112]</sup> cuyos ejemplos más significativos se recogen en la **figura I.9**. La quiralidad normalmente se introduce en los carbonos del anillo heterocíclico (A), en ambos nitrógenos del NHC (B), o en solo uno de los nitrógenos del NHC (C-F). Posiblemente los complejos metálicos más estables corresponden a los derivados de C y F.

En lo que respecta a ligandos carbénicos donde la quiralidad se introduce mediante sustituyentes oxazolínicos, que es el método que usaremos en esta Memoria, los ejemplos no son muy abundantes. La primera síntesis de complejos de metales de transición con NHC-oxazolona data de 1998, cuando Herrman *et al.* publicaron complejos de Pd(II) y Rh(I).<sup>[113]</sup> Posteriormente se han publicado ligandos bidentados tipo F de la **figura I.9** con diferentes longitudes de espaciador entre el NHC y la oxazolona, con esta última unida tanto por su posición 2 como por la posición 4.<sup>[112a, 114]</sup>

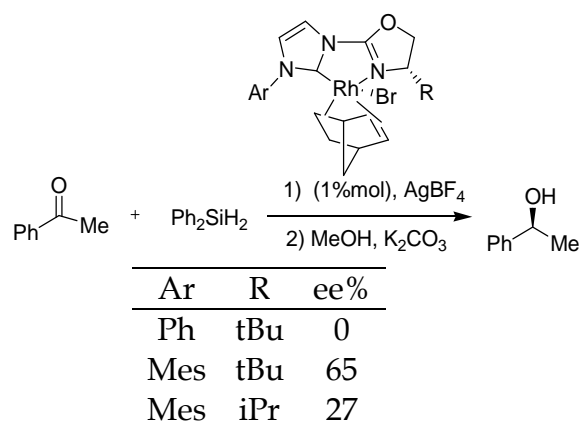
**Figura I.9.**



Existen complejos metálicos con ligandos donde la oxazolona se enlaza directamente al nitrógeno del NHC.<sup>[114d, 114e]</sup> Los complejos de Rh(I) aplicados en la hidrosililación asimétrica de cetonas sólo fueron enantioselectivos con

sustituyentes voluminosos tanto en la oxazolina como en el imidazol (**tabla I.4**).<sup>[112a]</sup> El catalizador más efectivo, con mesitilo en la posición 3 del imidazol y *tert*-butilo en la 4 de la oxazolina, dió un exceso enantiomérico del 65% a temperatura ambiente, pero se incrementó hasta el 90% ee a -60°C manteniendo un rendimiento del 92% sobre acetofenona.<sup>[115]</sup> Sin embargo las enantioselectividades y rendimientos obtenidos fueron inferiores a los obtenidos con catalizadores de ligandos fosfina-oxazolina-Rh homólogos. También se han descrito complejos de Cu<sup>[116]</sup> y Ru<sup>[114a]</sup> con este tipo de ligandos NHC-oxazolina. Los complejos de Cu(I) forman oligómeros como consecuencia de la elevada distancia Cu-N, oxazolina intramolecular.<sup>[116]</sup> Los complejos de Ru(II) con NHC-oxazolina y cimenol, de estructura similar a la descrita para los de Rh(I) en la **tabla I.4**, cuando se ensayaron como catalizadores enantioselectivos en reacciones Diels-Alder o en reacciones de transferencia de hidrógeno de cetonas a alcoholes dieron enantioselectividades muy bajas.<sup>[114a]</sup>

**Tabla I.4.**

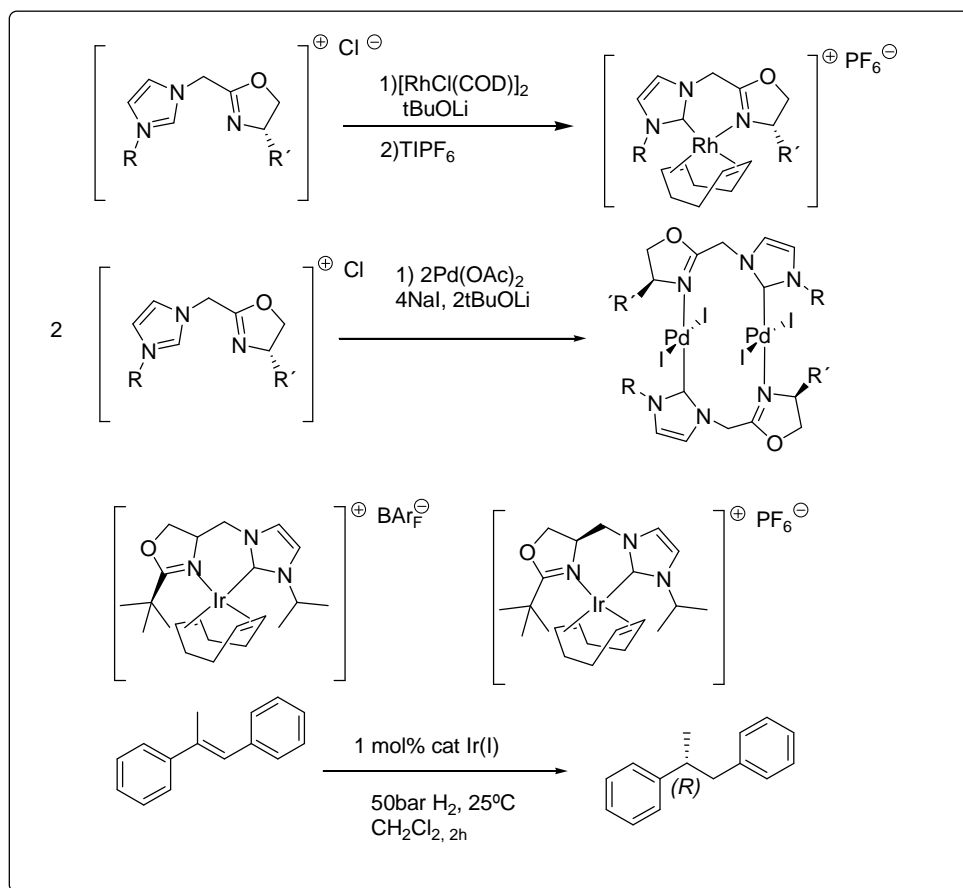


Los complejos de Rh(I) con un puente metilénico entre NHC y la oxazolina quiral (**esquema I.6**)<sup>[113]</sup> son robustos y estables al aire y se han caracterizado completamente. Sin embargo los complejos de Pd(II), aunque también fueron estables al aire, se presentan como dímeros (**esquema I.6**).<sup>[113]</sup> No se han publicado reacciones catalizadas enantioselectivamente por ninguno de los complejos de Rh(I) y Pd(II) anteriores. Sin embargo los complejos de Ir(I), muy



similares en estructura a los de Rh(I), han demostrado ser catalizadores muy activos y selectivos en hidrogenaciones asimétricas de alquenos (>99% rendimiento, 90%ee *R* sobre *trans*- $\alpha$ -metilestilbeno),<sup>[117]</sup> aunque ligeramente inferiores a los complejos de Ir(I) con fosfina-oxazolina<sup>[118]</sup> u otros.<sup>[119]</sup>

**Esquema I.6.** Complejos de Rh(I), Pd (II)<sup>[113]</sup> e Ir (I)<sup>[117]</sup>

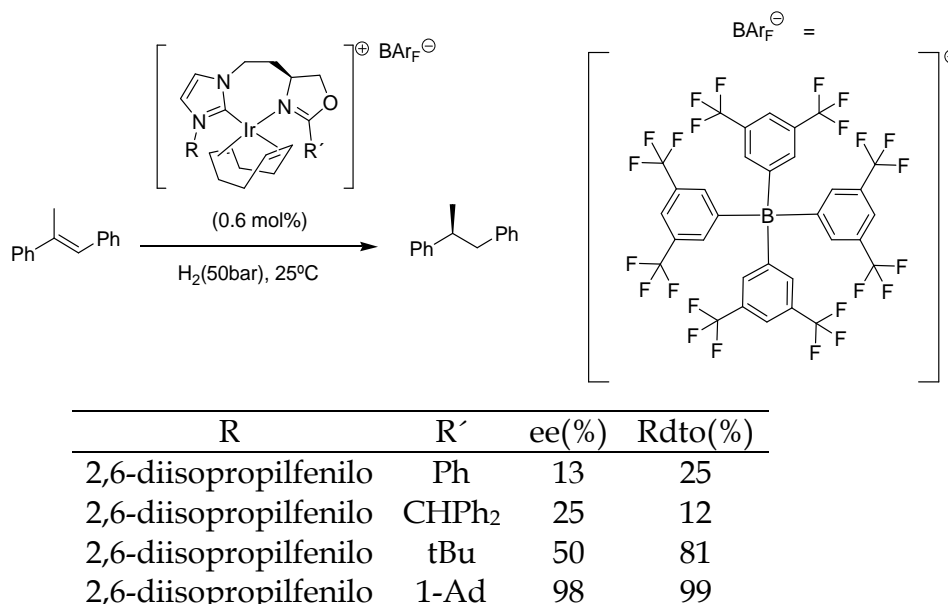


Los primeros catalizadores derivados de NHC-oxazolina publicados que fueron altamente enantioselectivos correspondieron a complejos de Ir(I) usando un espaciador de dos átomos de carbono entre NHC y oxazolina.<sup>[114b, 114c]</sup> Estos complejos alcanzaron rendimientos del 99% y enantioselectividades del 98%ee, en la hidrogenación asimétrica de *E*-1,2-difenilpropeno (**tabla I.5**), ligeramente inferiores a los equivalentes derivados de fosfinito-oxazolina.<sup>[120]</sup> La conversión y enantioselectividad resultaron ser muy sensibles a la estructura del catalizador siendo los catalizadores con sustituyentes alifáticos en el imidazol inactivos. En cambio, se ensayaron complejos con ligandos donde el

sustituyente en el imidazol es 2,6-diisopropilfenilo y resultaron ser activos, concluyendo que se debe a factores estéricos y no electrónicos. Posteriormente se ensayaron catalizadores con sustituyentes en el imidazol 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-dietilfenilo y ciclohexilo y grupos adamantilo como sustituyentes de la oxazolina en la hidrogenación de arilalquenos sustituidos con 4-metoxifenilo. Mientras los complejos con 2,6-diisopropilfenilo y 2,6-dietilfenilo rindieron el 100% y 84 % con enantioselectividades del 79% *ee* y 27%*ee* respectivamente, el complejo con ciclohexilo resulto inactivo.

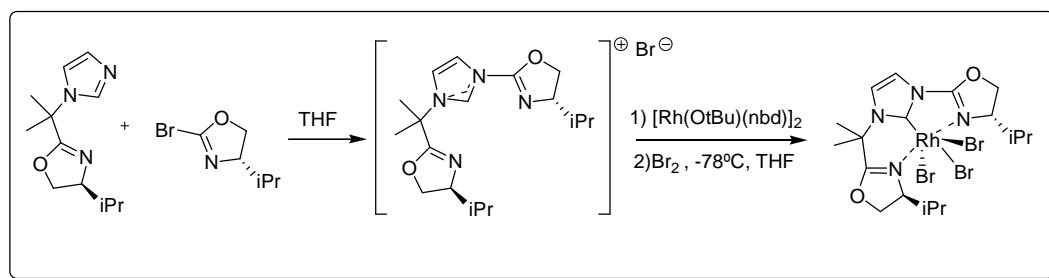
Adicionalmente, se estudió el efecto del sustituyente en la oxazolina a partir del complejo con 2,6-diisopropilfenilo como sustituyente en el imidazol (**tabla I.5**). Con Ph y CHPh<sub>2</sub> se obtuvieron rendimientos y enantioselectividades bajos. Con *tert*butilo como sustituyente se mejoraron los resultados obteniendo 80 % de rendimiento y 50 %*ee*. En cambio, con 1-Adamantilo se obtuvo un rendimiento y enantioselectividad muy superiores (99% y 98%*ee* respectivamente). Estos ensayos concluyeron que las diferencias en el diseño del ligando pueden afectar en gran medida a la actividad del catalizador.

**Tabla I.5.** Primer catalizador con ligando NHC efectivo en catálisis asimétrica.<sup>[114b]</sup>



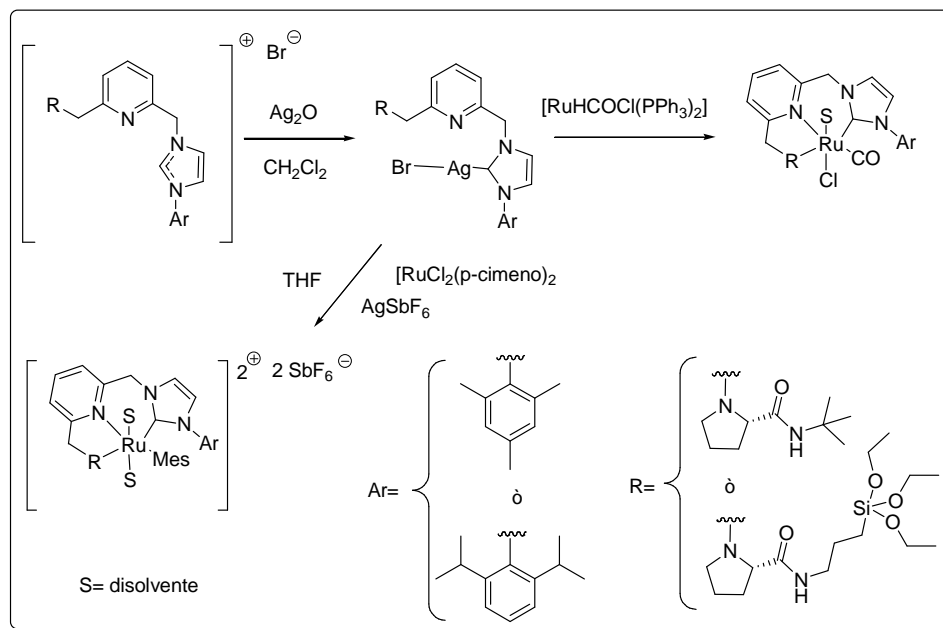
Se conocen muy pocos ejemplos de ligandos tridentados quirales derivados de carbenos.<sup>[92]</sup> De hecho, alguno de ellos como los que incluyen prolinas han sido publicados durante la realización de la presente Tesis.<sup>[121]</sup> Los basados en NHC-oxazolina,<sup>[122]</sup> guardan una cierta similitud con las piridinbisoxazolininas (*pybox*),<sup>[43]</sup> donde el NHC sustituiría a la piridina (**esquema I.7**). No se han publicado reacciones catalizadas enantioselectivamente por complejos metálicos con ligandos tridentados NHC-*box*.

**Esquema I.7.**



En otra aproximación se introduce la quiralidad sustituyendo uno de los NHC de los ligandos tridentados piridina-*bis*(NHC) comentados en el apartado I.5, por amidas N-sustituidas de prolina.<sup>[121]</sup> Los correspondientes catalizadores de rutenio fueron útiles para la hidrogenación asimétrica de bencilidensuccinato de dietilo (99%*ee*) pero inefectivos como catalizadores quirales sobre otros alquenos menos voluminosos como el metilmaleato de dietilo (5%*ee*) o iminas derivadas de anilina y pirrol. Paralelamente mostraron moderados %*ee* en reacciones de ciclopropanación asimétrica (ACP) y con baja selectividad hacia la reacción de homodiazoacoplamiento o HDC (dimerización de diazocompuestos para dar alquenos y nitrógeno)(**esquema I.8**).<sup>[121]</sup>

Esquema I.8.



### I.7. Aplicaciones catalíticas de los complejos organometálicos con ligandos NHC

En la actualidad se conocen un buen número de complejos organometálicos con ligandos NHC que catalizan efectivamente reacciones de interés sintético, tal y como reflejan algunos trabajos de revisión. [56, 88, 123] Los más relevantes de este tipo de complejos catalíticos son los derivados de Ru, Rh, Ni y Pd, mientras que los de Ir, Pt, Cu, y Au están algo menos desarrollados y los de Fe, Os, Co, y Ag están poco desarrollados.[88] Sin ánimo de ser exhaustiva, la revisión de Nolan *et al.*[88] destaca:

- Los complejos NHC-Ru, además de su exitosa aplicabilidad como catalizadores en reacciones de metátesis,[124] han sido empleados en las reacciones de hidrogenación (principalmente transferencias de hidrógeno), isomerización y polimerización.[88]

- Los complejos NHC-Rh son particularmente útiles en reacciones de hidrogenación, hidrosililación e hidroformilación, así como en reacciones de ciclación y de arilación de carbonilos.[88]

- Los complejos NHC-Ni han dado buenos resultados en reacciones de reducción, de activación de enlaces inertes, de acoplamientos cruzados y/o reductivos, de polimerización y en cicloadiciones.<sup>[88]</sup>

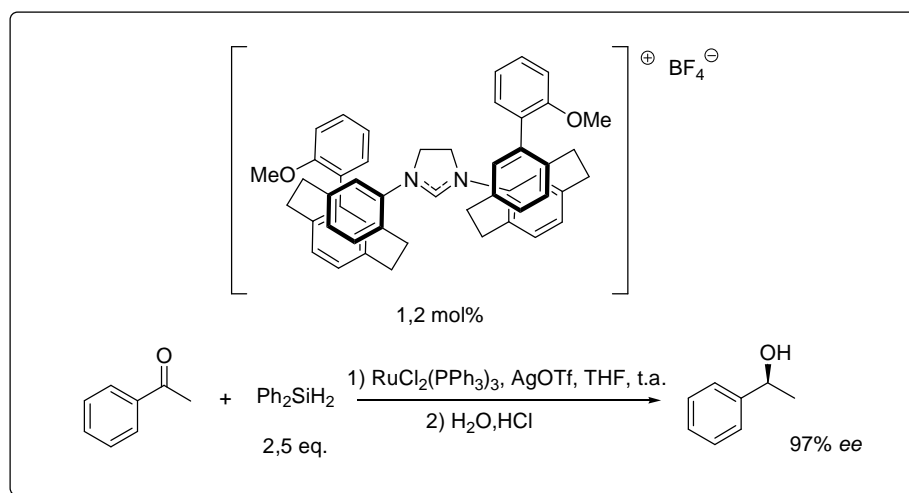
- Los complejos NHC-Pd son muy activos en alquilaciones alílicas, carbonilaciones, activación de enlaces C-H y reacciones de polimerización, de adición/telomerización y de oxidación/reducción.<sup>[88]</sup>

En cuanto a las reacciones catalizadas enantioselectivamente por complejos NHC quirales con metales de transición<sup>[92]</sup> destacar las metátesis cruzadas y las de apertura o de formación de anillos mediante NHC-Ru(II) quirales. Igualmente las reducciones asimétricas como:

- la hidrogenación de arilalquenos trisustituidos y dienos van enantioselectivamente (90-99%ee) con algunos de los complejos NHC-oxazolina-Ir(I)<sup>[114b, 114c, 125]</sup> muy voluminosos (**tabla I.4**, F n=2 **figura I.9**);

- la hidrosililación de aril alquil cetonas que alcanza 90-98%ee con complejos de Rh(III) y ligandos NHC-binaftilo (C, **figura I.9**),<sup>[126]</sup> 90%ee con Rh(I) y ligandos NHC-oxazolina (F n=0, **figura I.9**),<sup>[114d, 116]</sup> 97%ee con Ru(II) y ligandos NHC quirales muy voluminosos tipo [2,2]paraciclofano (**esquema I.9**),<sup>[127]</sup> aunque ninguno de ellos dió buenos ee sobre dialquilketonas;

**Esquema I.9.**



- La transferencia de hidrógeno quirál catalizada por NHC-metales hasta el momento arroja resultados pobres (53%*ee* con Rh(I) o Ir(I) y NHC-ferrocenilo (D, figura I.9).<sup>[112d]</sup>

- La formación de alcoholes alílicos quirales por acoplamiento reductivo de arilalquinos<sup>[128]</sup> (65-85%*ee*) o arildienos<sup>[129]</sup> (50-97%*ee*) a aldehídos catalizada por complejos de Ni(0) y NHC tipo A (arilalquinos) o tipo B (arildienos) donde R y R' son muy voluminosos, **figura I.9**.

Las alquilaciones/arilaciones sobre sistemas alílicos o carbonilos conjugados están eficientemente catalizadas por una pléyade de NHC-(Al(III), Pd(II), Zn(II), Rh(I) o Cu(I)) quirales,<sup>[91-92]</sup> donde los más enantioselectivos (>90%*ee*) portaban ligandos bidentados NHC-X(N, O, S) derivados de los tipos A, C o E de la **figura I.9** con simetría  $C_1$ , y en el caso de Rh(I) también con [2,2]paraciclofano de simetría  $C_2$ . Sin embargo las alquilaciones/arilaciones directas sobre el carbonilo de aldehídos han resultado poco enantioselectivas,<sup>[92]</sup> pero sobre iminas voluminosas los NHC-binaftilo-Pd(II)<sup>[130]</sup> rindieron un 80-94%*ee* usando ácidos borónicos.

La parte de los NHC diseñados en esta Tesis, aunque pueden ser aplicados a la mayoría de metales de transición tardía, tenían como objetivo la formación de complejos con Ru(II) y, hasta donde sabemos,<sup>[131]</sup> no han sido descritos. En algunas de las reacciones los complejos NHC-Ru comparten actividad catalítica con sus homólogos de Rh e Ir, pero con una indudable ventaja económica. Ya hemos apuntado anteriormente algunas de las reacciones generales catalizadas por NHC-Ru, pero queremos destacar también los estudios sobre reacciones de transferencia de hidrógeno,<sup>[114a, 132]</sup> de aminación de alcoholes,<sup>[133]</sup> de  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios o cetonas con alcoholes primarios,<sup>[134]</sup> de hidrosililación de cetonas,<sup>[114d]</sup> de ciclopropanación,<sup>[121b, 135]</sup> de acoplamiento C-C de alquinos<sup>[136]</sup> y de síntesis de enol-ésteres.<sup>[137]</sup> (**esquema I.10**). En esta Tesis los complejos NHC-Ru obtenidos se probarán en reacciones de transferencia de







# Objetivos

---



## Objetivos

Atendiendo a los antecedentes mostrados en las secciones Prólogo e Introducción, los objetivos de esta Tesis doctoral quedaron fijados en:

1. Lograr la inmovilización de ligandos piridinoxazolínicos (*pyox*) mediante enlaces covalentes. Para ello se necesitaba el desarrollo de métodos de funcionalización de los ligandos *pyox* adecuados que permitieran asimismo analizar el efecto del soporte sobre la actividad catalítica. Además, se perseguía activar los ligandos soportados con sales de cobre(I) y ensayarlos como catalizadores en reacciones test como la ciclopropanación asimétrica (ACP). En caso de obtener resultados positivos, se fijó como objetivo extender los sistemas catalíticos hasta minireactores de funcionamiento en modo continuo, con la correspondiente optimización de sus variables de funcionamiento. Paralelamente, ensayar la metodología empleando disolventes neotéricos.
2. Desarrollar vías de síntesis de ligandos bidentados y tridentados de simetría  $C_1$  basados en carbenos N-heretocíclicos (NHC) directamente unidos a sistemas piridínicos mediante enlaces N-C. Introducción de quiralidad en los ligandos tridentados mediante la formación de anillos oxazolínicos directamente unidos, mediante su posición 2, al anillo de piridina.
3. Preparar y caracterizar los correspondientes complejos de Ag(I) y Ru(II) con los ligandos NHC-piridínicos bidentados y tridentados sintetizados.
4. Evaluar los complejos Ag(I) y Ru(II) con ligandos NHC-piridínicos en reacciones test de inserción de carbenos sobre enlaces C-H. Analizar su mecanismo de acción.

5. Estudiar, igualmente, la actividad catalítica de los complejos de Ru(II)-NHC-piridina en reacciones test de transferencia de hidrógeno. En caso de obtener resultados positivos, estudiar la cinética del proceso, analizar las variables que afectan al mismo y comparar la actividad catalítica con la de otros complejos conocidos.

6. Evaluar la actividad de los complejos Ru(II)-NHC-piridinoxazolínicos como catalizadores enantioselectivos en la reacción test de ciclopropanación asimétrica (ACP). Estudiar su mecanismo de acción y determinar el alcance y posibilidades de este tipo de catalizadores sobre la ACP.

# Instrumental y Metodología experimental

---



## Metodología experimental

Los reactivos y disolventes comerciales se han adquirido en Sigma-Aldrich y Acros con calidad ACS Reagent y/o HPLC grade. Todos los disolventes se han secado según los protocolos habituales.<sup>[139]</sup> Salvo indicación contraria las reacciones se han realizado en atmósfera inerte de nitrógeno empleando técnicas de Schlenk.

Los espectros de IR se han registrado en ATRP en un espectrofotómetro de FT-IR Nicole-Avatar 360. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMNR y de correlación se han registrado en aparatos Varian/Gemini 200 MHz (UPNA) y Bruker/Avance 400 MHz (Universidad de Zaragoza y desde 2013 en la UPNA). Todos los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN se han calibrado usando los siguientes desplazamientos químicos (ppm) para los disolventes utilizados:<sup>[140]</sup>

disolvente	$^1\text{H}$ -RMN	$^{13}\text{C}$ -RMN
$\text{CDCl}_3$	7,26	77,16
$\text{CD}_2\text{Cl}_2$	5,32	53,84
$\text{CD}_3\text{OD}$	3,31	49,00
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	2,50	39,52

Los desplazamientos químicos se indican en ppm.

Los análisis de masas se han registrado con un espectrómetro de trampa iónica AgilentSerie 1100 Waters micromass ZQ 4000 equipado con una sonda de ionización por electrospray (ESI). El instrumento fue ajustado a un voltaje capilar de 3,8 kV y un voltaje cónico de 40 V. La muestra de una concentración de 0,1 mg/mL se bombeó a una velocidad de 5 mL/min.

La masa molecular de los polímeros se ha determinado mediante la técnica MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization con detector según Time-Of-Flight) en un aparato Bruker Microflex con laser de 337 nm (Universidad de Zaragoza). Se utiliza una disolución en diclorometano con una relación matriz/muestra=100. Las matrices utilizadas han sido DHB (ácido-dihidroxibenzoico), DIT (dithranol o 1,8,9-antracenotriol), DCTB (1,1-diciano-4-

*tert*-butilfenil-3-metilbutadieno). Como agente catiónico se ha utilizado trifluoroacetato de Sodio.

Los análisis estructurales por difracción de rayos X se registraron sobre un monocristal a 100,0(2) K en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD con una radiación procedente de una fuente de molibdeno  $K\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) empleando un monocromador de grafito, y variando  $\omega$  cada  $0,3^\circ$ . Se corrigió la absorción en los datos aplicando un método multi-scan con el programa SADABS.<sup>1</sup> Las estructuras se resolvieron por el método Patterson y se refinó por mínimos cuadrados usando la matriz completa basada en  $F^2$ , con diferentes versiones del paquete de programas Bruker SHELXTL.<sup>2</sup> El factor de acuerdo  $wR2$  y de ajuste final ( $S$ , GoF final) se basó en  $F^2$ , y el factor  $R1$  convencional se basó en  $F$ .

El seguimiento de las reacciones se ha realizado mediante TLC de sílice (POLYGRAM SIL G/UV254 de la marca Macherey-Nagel y reveladas bajo luz UV de 254 o 365 nm.), o bien mediante GC o HPLC según los protocolos comentados a continuación.

#### **Determinación de rendimientos en las ciclopropanaciones mediante GC**

Los rendimientos y excesos enantioméricos de la reacción de ciclopropanación asimétrica de diazoacetato de etilo (**EDA**) y estireno (**8**) se obtuvieron analizando la mezcla a la salida del reactor según los protocolos descritos a continuación.

---

<sup>1</sup> (a) Blessing, R. H. Acta Crystallogr. 1995 A51 33-38. (b) SADABS: Area-detector absorption correction, Bruker-AXS, Madison, WI, 1996.

<sup>2</sup> (a) SHELXTL Package v. 6,10, Bruker-AXS, Madison, WI, 2000. (b) Sheldrick, G. M. SHELXS-86 and SHELXL-97; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.



El rendimiento de la reacción de ciclopropanación asimétrica de diazoacetato de etilo (EDA) y estireno (8) se determinó empleando un GC-FID Agilent 6890 N con una columna TEKNOCROMA FASE TRB-FFAP(25 m de longitud× 0,32 mm de diámetro interno× 0,30 µm). Temperatura del inyector: 230 °C. Temperatura del detector: 250°C. Flujo de H<sub>2</sub>: 40 ml/min, flujo de aire: 450 ml/min. Gas portador He a una presión constante de 16 psi.

Programa de temperaturas: T inicial=40°C durante 5 minutos. Incremento hasta 200°C a 15°C/min. Mantenimiento 200°C durante 5 minutos.

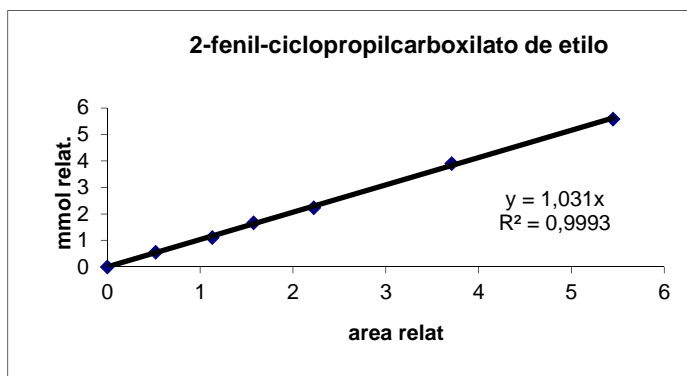
Tiempos de retención:

- n-decano (patrón): 1,8 minutos
- Estireno: 7,8 minutos
- EDA: 8,3 minutos
- fumarato de dietilo: 11,7 minutos
- maleato de dietilo: 12,7 minutos
- *cis*-2-fenil-ciclopropilcarboxilato de etilo: 14,7 min
- *trans*-2-fenil-ciclopropilcarboxilato de etilo: 15,2 min

La determinación del rendimiento de ciclopropanos se llevó a cabo mediante la utilización de un patrón interno, n-decano. Se realizó una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas ciclopropanos/ decano.

mmol relativos = mmol ciclopropanos / mmol patrón (decano)

Se utilizaron las siguientes rectas de calibrado:

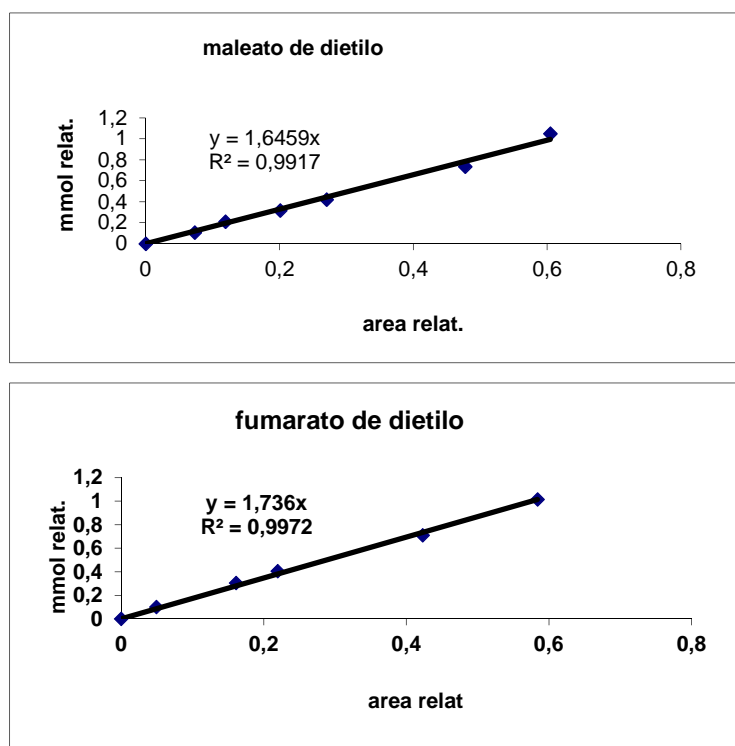


El rendimiento de ciclopropanación se calculó a través de la ecuación 1.1:

### Ec.1.1.

$$\text{RdtoCP}(\%) = (\text{mmol dec/mmole EDA}) \cdot (\text{area CP/area dec}) \cdot (1,031) \cdot 100$$

Los rendimientos de fumarato de dietilo (DEF) y maleato de dietilo (DEM) se determinaron de forma análoga a los CP con las siguientes curvas de calibrado.



### Determinación de enantioselectividades en las ciclopropanaciones mediante GC

Los excesos enantioméricos en la reacción de ciclopropanación asimétrica de diazoacetato de etilo (EDA) y estireno (8) se determinaron empleando un GC-FID Agilent 6890 N con una columna CyclodexB (25 m × 0,32 mm × 0,30 μm) en las condiciones experimentales siguientes: Temperatura del inyector: 230 °C. Temperatura del detector: 250°C. Flujo de H<sub>2</sub>: 40 ml/min, flujo de aire: 450 ml/min. Gas portador He a una presión constante de 16 psi.

Programa de temperaturas: isoterma a 125°C durante 40 minutos.

Los tiempos de retención fueron los siguientes:

*parcis* (1*S*,2*R*)-2-fenil-ciclopropilcarboxilato etilo: 24,6 minutos

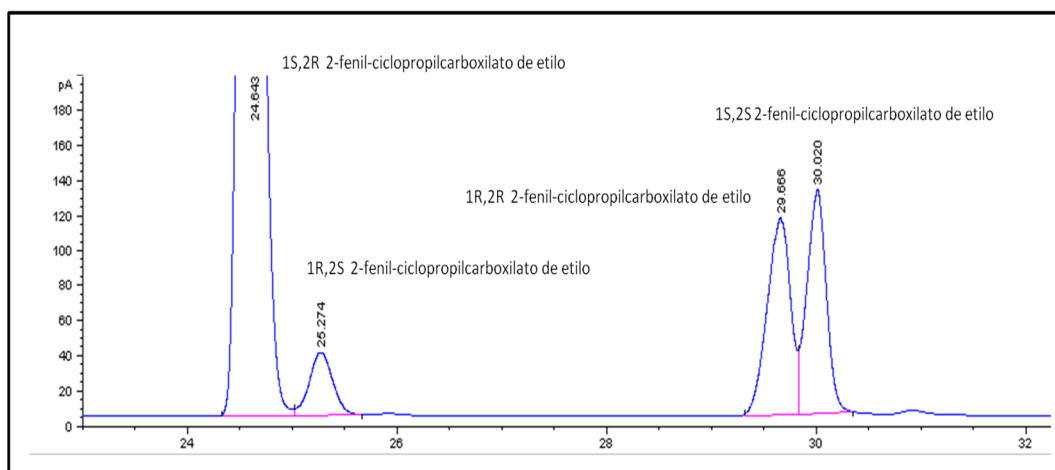
(1*R*,2*S*)-2-fenil-ciclopropilcarboxilato etilo: 25,3 minutos

(1*R*,2*R*)-2-fenil-ciclopropilcarboxilato etilo: 29,7 minutos

*partrans*

(1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropilcarboxilato etilo: 30,0 minutos

Ejemplo de cromatograma de una reacción de ciclopropanación.



### Determinación de rendimientos en las reacciones de transferencia de hidrógeno mediante GC

El rendimiento de la reacción de de la reacción de Transferencia de Hidrógeno se determinó empleando GC-FID Agilent 6890 N empleando una columna TEKNOCROMA FASE TRB-FFAP(25 m de longitud× 0,32 mm de diámetro interno× 0,30 µm).

Temperatura del inyector: 230 °C

Temperatura del detector: 250°C, flujo de H<sub>2</sub>: 40 ml/min, flujo de aire: 450 ml/min.

Gas portador He a una presión constante de 20 psi.

Programa de temperaturas:

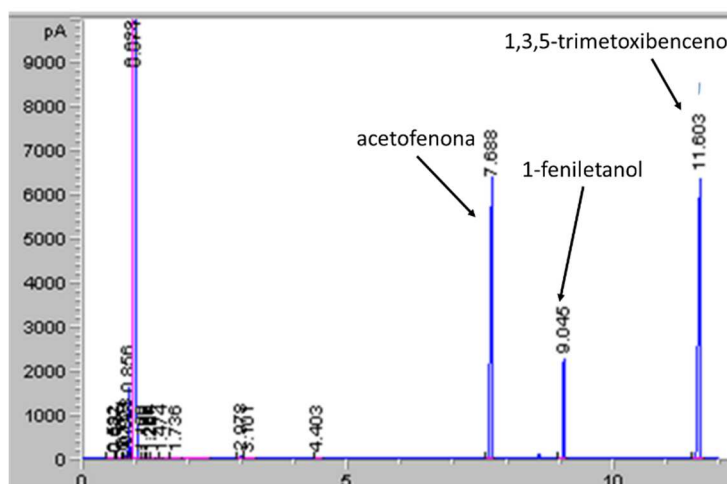
- T° inicial=70°C durante 3 minutos.

- 15°C/min hasta 200°C

- 200°C durante 5 minutos.

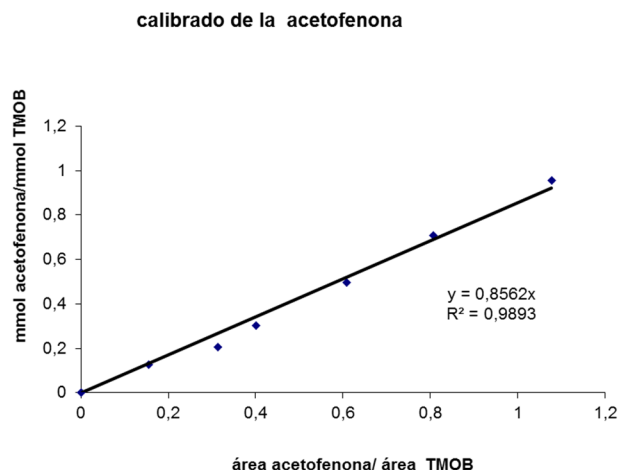
Los tiempos de retención fueron los siguientes:

- 2-butanona: 2,17 min
- Ciclohexanona: 3,45 min
- Ciclohexanol: 4,93 min
- Benzaldehído: 6,38 min
- Alcohol bencílico: 7,64 min
- Acetofenona: 7,6 min
- 1-Feniletanol: 9,0 min
- 1,3,5-trimetoxibenceno (patrón): 11,6 min
- Benzofenona: 14,41 min
- Difenilmetanol: 19,08 min



La determinación del rendimiento para la reacción de transferencia de hidrógeno se llevó a cabo mediante la utilización de un patrón interno, 1,3,5 trimetoxibenceno, TMOB. En ninguna de las reacciones de transferencia de hidrógeno descritas se observó ningún producto de reacción diferente al alcohol esperado, por lo que en todos los casos se asimilaron la conversión de cetona o aldehído con el rendimiento de alcohol

En el caso de la reducción por TH de acetofenona se realizó una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas acetofenona/ patrón.



El rendimiento de la reacción de transferencia de hidrógeno se calculó, por lo tanto a través de la ecuación (1.2):

(Ec. 1.2)

$$\text{Rendimiento (\%)} = 85,62x \frac{\text{mmol}_{TMOB}}{\text{mmol}_{\text{acetofenona}_i}} \times \frac{\text{área}_{\text{acetofenona}}}{\text{área}_{TMOB}}$$

Para la ciclohexanona, 2-propanona, benzofenona y benzaldehído se midió la relación  $\text{área}_{\text{cetona}}/\text{área}_{TMOB}$  a tiempo 0 y a partir de la misma se estimaron las conversiones.

### Métodos de cálculo

En los estudios teóricos QM que se han desarrollado en nuestro grupo de investigación para esta Memoria de Tesis doctoral, se han ensayado diferentes funcionales de densidad electrónica (B3LYP,<sup>[141]</sup> mPW1PW91,<sup>[142]</sup> M06<sup>[143]</sup> y B2-PLYP-D<sup>[144]</sup>). Los tres primeros son híbridos de funcionales para intercambio y correlación correspondientes al método de aproximaciones de gradiente generalizado (GGA) con un intercambio parcial exacto Hartree-Fock (HF), también denominados hyper GGA y localizados en “the fourth rung of Jacob’s

*ladder*".<sup>[145]</sup> El método B2-PLYP es un doble híbrido que además incluye la correlación electrónica según el método perturbacional de segundo orden (PT2), que es similar al método MP2 y por tanto con gran consumo de espacio en disco y tiempo de cálculo. B2-PLYP ocupa el quinto peldaño de la escalera de Jacob y es de gran precisión tanto en el cálculo de barreras de los estados de transición como en cálculos termodinámicos con metales de transición.<sup>[144]</sup> El método B2-PLYP-D incluye además la corrección empírica de dispersión de Gimme (D).<sup>[146]</sup> Los métodos B3LYP (20% intercambio HF) y mPW1PW91 (25% intercambio HF) son GGA híbridos en los cuales el funcional de densidad depende de las densidades de spin electrónico y de su gradiente reducido, mientras que M06 (27% intercambio HF) es un híbrido meta-GGA cuyo funcional también depende de las densidades de energía cinética de spin. La aplicación de la función M06 se recomienda para química organometálica e inorganometálica y para interacciones no covalentes,<sup>[147]</sup> y sorprendentemente resultó comparable al método CCSD(T)/ATZQ reproduciendo la superficie de energía potencial de la reacción de metátesis usando un modelo simplificado del catalizador II de Grubbs.<sup>[17]</sup>

El método B3LYP ha venido calculando estructuras razonables para los complejos de metales de transición del segundo periodo,<sup>[148]</sup> y se ha usado de forma satisfactoria en estudios mecanísticos teóricos de reacciones catalizadas por rutenio de cicliación 2+2,<sup>[149]</sup> 2+2+2,<sup>[150]</sup> 3+2,<sup>[151]</sup> azida-alquino,<sup>[152]</sup> 6+6,<sup>[153]</sup> ACP (ligandos pybox,<sup>[4-5, 154]</sup> ligandos salen<sup>[155]</sup>) o reacciones Diels-Alder,<sup>[156]</sup> sí como reacciones de metátesis<sup>[157]</sup> entre otras.<sup>[158]</sup> Similarmente B3LYP ha resultado exitoso en estudios sobre interacciones entre dímeros de carbenos de plata,<sup>[159]</sup> o sobre el proceso de formación de carbenos de plata.<sup>[160]</sup> El método mPW1PW91 (también llamado MPW25, mPW0, y mPW1PW) se ha utilizado igualmente para la optimización geométrica de complejos de metales de transición del segundo y tercer periodo,<sup>[161]</sup> incluyendo complejos organometálicos de rutenio,<sup>[162]</sup> y de plata.<sup>[163]</sup> El método mPW1PW91 se ha

venido usando menos que B3LYP tanto en termoquímica teórica como en estudios cinéticos, a pesar de que se han publicado estudios donde mPW1PW91 demuestra ser algo mejor que B3LYP para moléculas cuyos elementos pertenecen a los grupos principales del sistema periódico,<sup>[164]</sup> y similar a B3LYP en lo referente a complejos organometálicos.<sup>[165]</sup> En cualquier caso B3LYP y mPW1PW91 son menos recomendables que los métodos M0X para cálculos precisos en complejos que contienen metales de transición,<sup>[147, 166]</sup> y, en el caso concreto de saltos energéticos que cambian el espín electrónico dentro de complejos tipo *salen* con metales con electrones  $d^4$ , los cálculos de B3LYP resultan tan precisos como el funcional M06.<sup>[167]</sup>

En esta Memoria las optimizaciones geométricas de cada molécula en fase gas se han realizado con el método mPW1PW91 utilizando el grupo de bases estándar 6-31G(d)<sup>[168]</sup> para los elementos de los grupos principales del sistema periódico, mientras que para Ag y Ru se han usado, según el caso, los grupos de bases para los electrones externos+potenciales efectivos (ECP) para representar sus 28 electrones internos ([Ar]3d<sup>10</sup>): CEP-121G o SDD. El grupo CEP-121G usa bases doble- $\zeta$  de Stevens/Basch/Krauss para metales del segundo periodo de transición y un ECP relativístico basado en las funciones de onda atómicas Dirac-Fock<sup>[169]</sup> mientras que el grupo SDD utiliza bases doble- $\zeta$  de Stuttgart-Dresden-Koln y un ECP quasi-relativístico de Wood-Boring.<sup>[170]</sup> Ocasionalmente también se han analizado los átomos metálicos con el conjunto de bases completa DGDZVP<sup>[171]</sup> que incluye todos los electrones del metal. En el caso concreto de complejos Ru-porfirina, los cálculos con bases DGDZVP proporcionaron mejores predicciones para los datos vibracionales y de <sup>1</sup>H-RMN en que las bases+ECP CEP-121G, y estas últimas mejor correlación que con SDD.<sup>[165b]</sup> Todos los conjuntos de bases y ECP se pueden obtener de “ESML Basis Set Exchange”<sup>[172]</sup>(<https://bse.pnl.gov/bse/portal>), del grupo Stuttgart/Cologne (<http://www.theochem.uni-stuttgart.de/pseudopotentials/index.en.html>) y del grupo de Química

Computacional de Minnesota (<http://comp.chem.umn.edu/basissets/basis.cgi>). No obstante, salvo indicación contraria, se han utilizado los que vienen en el paquete de programas de Gaussian 09,<sup>[173]</sup> de donde también provienen los métodos teóricos utilizados.

Las optimizaciones geométricas se ha realizado explorando el espacio conformacional y localizando los puntos estacionarios SCF ( $E_{SCF}$ ) mPW1PW91 con un nivel de convergencia de  $10^{-7}$  Hartrees (1 Hartree= 627,51 kcal/mol). Los mínimos energéticos presentan todas sus frecuencias positivas, mientras que los estados de transición tienen una y sólo una frecuencia negativa que coincide con la formación/rotura del enlace/s en estudio.

Las contribuciones térmicas para añadir a  $E_{SCF}$  calcular la energía de vibración en el punto cero, energía interna, entalpía o entropía de la especie en estudio igualmente se han tomado del cálculo mPW1PW91, usando los factores de corrección 0,9781 para la entalpía ( $\Delta H_{vib}$ ) y 0,9821 para la entropía ( $\Delta S_{vib}$ ), que son los recomendados<sup>[174]</sup> para reproducir sus valores experimentales a 298,15 K a partir de bases 6-31G(d).

Los cálculos energéticos de mayor nivel teórico se han realizado como cálculos puntuales y convergencia de  $10^{-6}$  Hartrees sobre geometrías mPW1PW91. Los cálculos M06, cuyos funcionales implícitamente incluyen la la correlacion electrónica a media distancia y, por tanto, debieran reproducir bastante adecuadamente interacciones no covalentes en los complejos organometálicos, según sus autores,<sup>[143]</sup> se hicieron con los conjuntos de bases/ECP's anteriormente citadas para los metales e incluyendo funciones difusas y de polarización para el resto de elementos por medio de las bases estandar 6-31+G(d,p).<sup>[168]</sup> El máximo nivel teórico utilizado en esta Memoria es el método B2-PLYP-D, que reproduce adecuadamente interacciones no covalentes y las correlaciones electrónicas, y se ha restringido al nivel 6-31G(d) para los elementos significativos del sistema periódico debido al coste



computacional. Precisamente para minimizar el error de superposición de bases (BSSE), notorio en este ultimo caso, se han corregido las energías con el método *counterpoise*<sup>[175]</sup>.

Cuando se han querido hacer predicciones de los desplazamientos de protón o carbono en RMN de las moléculas obtenidas, los tensores de los desplazamientos de RMN se han calculado mediante el método “Gauge-Independent Atomic Orbital”(GIAO).<sup>[176]</sup> Trabajos anteriores ya habían demostrado que este método aplicado a nivel B3LYP/6-311+G(2d,p) reproduce bien desplazamientos químicos experimentales de RMN de derivados de piridinas.<sup>[177]</sup> En complejos de rutenio se ha observado que el nivel de las bases utilizado en la predicción puede producir diferencias significativas en la predicción de desplazamientos químicos de RMN.<sup>[165b]</sup> En nuestro caso se han usado las bases indicadas anteriormente para los metales y los conjuntos de bases 6-311+G(2d,p)<sup>[168]</sup> para los átomos no metálicos.

El efecto del disolvente sobre la estabilidad de las especies químicas en disolución se determinó con modelo de solvatación universal SMD.<sup>[178]</sup> En este modelo el disolvente se representa como un medio dieléctrico continuo polarizable (PCM) rodeando la especie química que se encuentra en su cavidad. Este sistema soluto-disolvente se trata como un campo de reacción auto-consistente (SCRF) y la contribución electrostática en la energía total se calcula apartir de la solución de la ecuación de Poisson no-homogénea del campo de reacción siguiendo el formalismo de la ecuación integrable (IEF-PCM<sup>[179]</sup>). La contribución energética de la solvatación,  $\Delta G_s$ , representa el coste de incrementar la energía potencial del soluto mediante una distorsión electrónica y nuclear de forma que se alcance un estado polarizado más favorable de la fase líquida del soluto ( $\Delta E_{EN}$ ), la energía libre de polarización del soluto ( $G_P$ ) y el cambio en la energía libre  $\Delta G_{CDs}$  asociado con la cavitación del disolvente (C), cambios en la energía de dispersión (D), y posibles cambios en la estructura

local del disolvente (S), como muestra la ecuación 1. El término  $\Delta G_s$  se calcula substrayendo la energía potencial en fase gas de la energía SMD, como se indica en eq 2. La energía libre de Gibbs de una especie química en disolución standard (1M, 298,15 K, 1 atm) viene de añadir la contribución de la solvatación ( $\Delta G_s$ ) a la energía libre de Gibbs en fase gas ( $\Delta G_{\text{gas}}^0$ ) y la corrección del cambio de concentración de las condiciones estándar entre la fase gas (1 atm) y la disolución (1M) ( $\Delta G_{\text{conc}}^0$  en la eq 3 y cuyo valor sería 1,89 kcal/mol).

$$\Delta G_s = \Delta E_{\text{EN}} + G_P + \Delta G_{\text{CDS}} \quad \text{eq 1}$$

$$\Delta G_s = G_{\text{SMD}} - E \quad \text{eq 2}$$

$$\Delta G^0 = \Delta G_{\text{gas}}^0 + \Delta G_s + \Delta G_{\text{conc}}^0 \quad \text{eq 3}$$

A pesar de que el método SMD se parametrizó para los elementos no metálicos, en trabajos anteriores se ha visto que da resultados coherentes en el estudio de compuestos organometálicos de Pd,<sup>[180]</sup> Cu,<sup>[181]</sup> Nd,<sup>[182]</sup> o Rh<sup>[183]</sup>.

CAPÍTULO 1.  
Inmovilización de ligandos piridinaoxazolínicos  
(pyox) en matrices poliméricas de poliestireno.  
Catalizadores derivados de Cobre

---



# Capítulo 1: Inmovilización de ligandos piridinaoxazolínicos (*pyox*) en matrices poliméricas de poliestireno. Catalizadores derivados de Cobre

1. Antecedentes .....	91
2. Resultados y discusión .....	95
2.1. Síntesis de ligandos vinilpyox .....	95
2.2. Ciclopropanación asimétrica en procesos trabajando en lotes.....	99
2.3. Ciclopropanación asimétrica en flujo continuo.....	104
3. Parte Experimental .....	115
2.1. Preparación de precursores de carbeno bidentados derivados de 1-(2-piridil)imidazolio3-substituidos.....	138
2.2. Preparación de ligandos tridentados NHC-piridinoxazolínicos ( <i>impyox</i> ) .....	146
3. Parte experimental.....	155



## **1. Antecedentes**

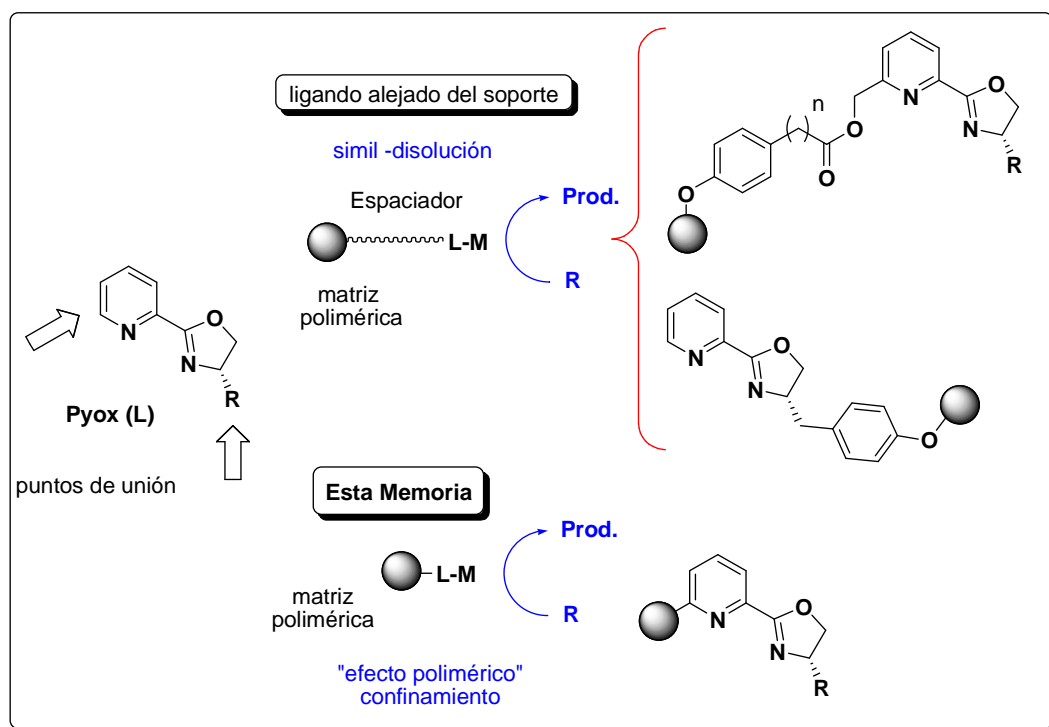
Entre las diferentes metodologías para sintetizar productos enantioméricamente puros, el empleo de catalizadores quirales representa, en principio, un procedimiento de gran atractivo. Sin embargo los catalizadores quirales generalmente son complejos organometálicos caros, difíciles de preparar y, frecuentemente, se consume una carga de catalizador elevada ( $>1\%$  mol). Además, aunque el catalizador se encuentre en fase heterogénea, el metal puede desprenderse del catalizador y contaminar los productos, algo particularmente inaceptable en la producción de fármacos. Por ello se necesitan nuevos procedimientos que faciliten el aislamiento, recuperación y reutilización de los catalizadores quirales.

A pesar del elevado coste sintético que supone la inmovilización de catalizadores quirales en determinados soportes, las ventajas reportadas por la facilidad en la separación del catalizador y su reciclado pueden aumentar su productividad con respecto a sus análogos en fase homogénea. En el diseño de dichos catalizadores soportados, además del alto coste sintético del catalizador inmovilizado, ha de tenerse en cuenta que tanto el soporte como el método de inmovilización pueden tener una marcada influencia sobre la actividad catalítica y la enantioselectividad.<sup>[184]</sup> En la mayoría de los casos el catalizador inmovilizado se obtiene mediante la formación de un enlace covalente entre el ligando quiral y un soporte insoluble.<sup>[32a]</sup> Un ejemplo de ello es la inmovilización de ligandos quirales (bis)oxazolínicos en soportes poliméricos.<sup>[185]</sup>

La aproximación más habitual en el diseño de un catalizador inmovilizado consiste en hacer que los espaciadores que conectan el soporte al ligando lo hagan por un punto remoto al centro activo,<sup>[186]</sup> esperando que el catalizador se encuentre en un entorno que emule su comportamiento en disolución (**figura 1.1**). Esta técnica, no siempre exitosa, descarta el papel jugado por el soporte centrando el interés únicamente en la facilidad de aislamiento y reciclado del

catalizador. Sin embargo se ha demostrado que la eficiencia de un catalizador soportado depende de la naturaleza del soporte, su morfología, la del propio espaciador y el número de enlaces entre ligando y soporte.<sup>[187]</sup> Las razones por las que se observa esa influencia en la enantioselectividad no son claras, en algunos casos se atribuye a un efecto conjunto del espaciador soporte-complejo catalítico y en otros se supone que es la morfología del soporte la que está relacionada con las variaciones de enantioselectividad. Por ello, puede decirse que la idea de que “el mejor catalizador homogéneo será también el mejor tras su inmovilización”, asumiendo que la matriz del soporte ejercerá poco efecto en la actividad, es esencialmente incorrecta.

**Figura 1.1.** Estrategias de inmovilización de ligandos *pyox*.



Una estrategia alternativa para evitar la modificación química del ligando quiral y abaratar costes, es la inmovilización mediante interacciones electrostáticas. La principal ventaja de esta técnica es que no precisa ninguna modificación sintética del ligando, aunque está restringida a especies en forma iónica durante todo el ciclo catalítico. Habitualmente el sólido actúa de



contraíón para fijar el complejo catalítico y esto provoca un elevado acercamiento del catalizador a la superficie del soporte. Puesto que las características electrostáticas del sólido y del contraíón en fase homogénea difícilmente son equivalentes, este modo de fijar catalizadores modifica la densidad electrónica en el entorno del centro catalítico. Paralelamente la proximidad de la superficie del soporte también modifica las limitaciones estéricas del catalizador soportado, y como resultado las características estéreo-electrónicas del catalizador soportado pueden diferir notablemente de su homólogo en fase homogénea. En este sentido trabajos previos de nuestro grupo de investigación y el de J. A. Mayoral así lo han demostrado con catalizadores de (*pyox*)Cu(I), (*box*)Cu(I) y relacionados cuando son soportados en laponitas mediante interacciones electrostáticas.<sup>[12-13, 45, 188]</sup>

En el trabajo inicial<sup>[12]</sup> se demostró que el soporte incrementó la enantioselectividad en la reacción de ACP entre estireno y EDA para el par *trans* desde el 5 al 65%*ee* 3*RR* usando (Ph*pyox*)Cu(I)-laponita, y se modificó la diastereo-selectividad favoreciendo el par *cis* e incluso se observó un cambio de topicidad en el par *cis* desde 8 hasta -12%*ee* 4*RS* cuando el catalizador fue (*i*Pr*pyox*)Cu(I)-laponita (**tabla I.1**). Sin embargo, este tipo de inmovilización sólo corrigió débilmente el lixiviado metálico, de hecho estos catalizadores funcionaron bien durante sólo dos ciclos. Por ello se planteó como estrategia complementaria la inmovilización de estos ligandos en un soporte polimérico mediante enlaces covalentes. Algunos resultados basados en estudios sistemáticos reflejan claramente como un soporte bien diseñado puede ser ventajoso para incrementar la quimio- y enantio-selectividad, como consecuencia del “efecto positivo del soporte”, permitiendo el diseño de procesos en flujo continuo, que llevan a procesos catalíticos asimétricos más limpios, sencillos y eficientes.<sup>[189]</sup>

Los ligandos que contienen oxazolinas se encuentran entre los ligandos quirales más útiles para catálisis enantioselectiva.<sup>[190]</sup> Más concretamente los

ligandos de piridinaoxazolina (*pyox*)<sup>[190a]</sup> se han utilizado en catalizadores para la hidrosililación de cetonas formando complejos de Rh(I),<sup>[191]</sup> Diels-Alder asimétrica con complejos de Rh(III)<sup>[192]</sup> o Ru(II),<sup>[193]</sup> sustitución alílica con complejos de Pd(II),<sup>[194]</sup> adiciones Michael con complejos de Ni(II),<sup>[195]</sup> nitroaldólicas (Henry) con complejos de Cu(II)<sup>[196]</sup> o ciclopropanaciones con complejos de Cu(I),<sup>[12, 197]</sup> rindiendo enantioselectividades entre moderadas y altas. A pesar de que la inmovilización de complejos conteniendo oxazolininas se ha estudiado ampliamente,<sup>[11, 14, 31, 33, 198]</sup> sólo se han descrito dos trabajos sobre inmovilización covalente de ligandos *pyox* sobre soportes poliméricos. En ambos casos se utilizaron reacciones de alcoholes para fijar el ligando al soporte, en un caso conectando el soporte con la posición 4' de la oxazolina<sup>[199]</sup> y en el otro con la posición 6 de la piridina (**figura 1.1**).<sup>[200]</sup>

En esta Memoria se propone, en cambio, la inmovilización de ligandos *pyox* mediante co-polimerización radicalaria con divinilbenceno y estireno para disminuir la capacidad coordinante del propio espaciador. Para ello hemos sintetizado ligandos *pyox* funcionalizados con un grupo vinilo en la posición 6 del anillo de piridina. De este modo el centro catalítico estará cercano a la matriz polimérica y se podrá obtener un efecto de soporte más acusado. También hemos querido estudiar el efecto de la longitud del espaciador en la actividad catalítica de sus complejos de Cu(I) sobre la reacción test de ciclopropanación asimétrica de diazocompuestos con estireno. Los resultados tanto de actividad, como de selectividad y recuperabilidad se podrán comparar directamente con los de los complejos de Cu(I) inmovilizados mediante interacciones electrostática en arcillas de tipo laponita.<sup>[12]</sup> Finalmente, se estudiarán los catalizadores sintetizados en sistemas de reacción de flujo en continuo y con disolventes neotéricos.

## **2. Resultados y discusión**

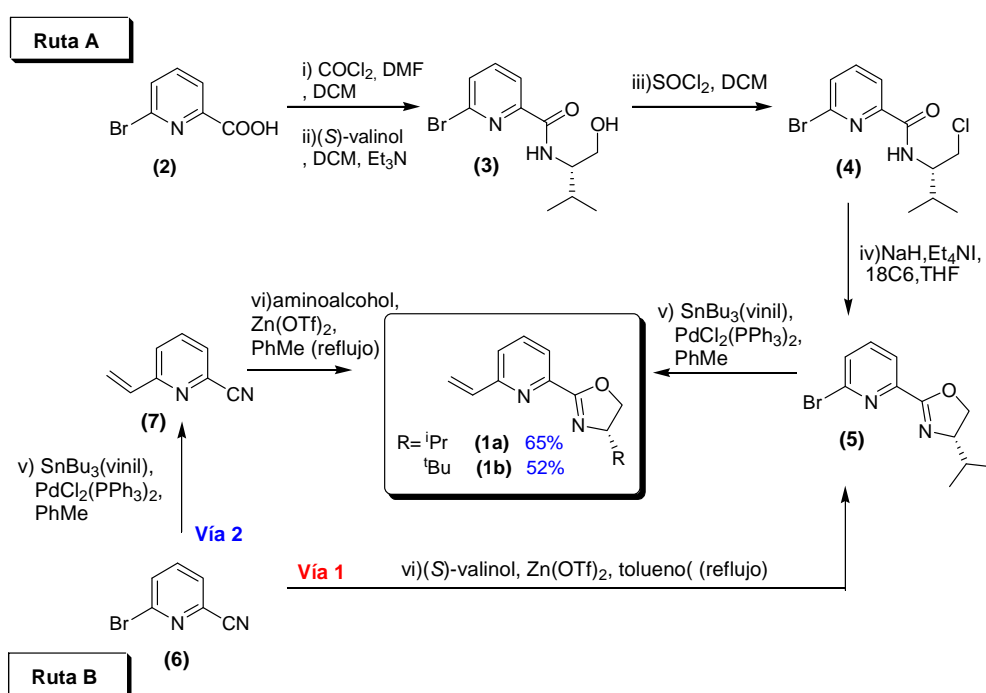
### **2.1. Síntesis de ligandos vinilpyox**

La preparación de piridinoxazolinas con grupos vinilo en posición 6 de la piridina se ha abordado según se representa en el **esquema 1.1**. Por un lado, la síntesis de las 6-vinilpyox (**1a**, **1b**) puede afrontarse empleando el método de Nishiyama (**Ruta A**, **Esquema 1.1**).<sup>[201]</sup> Siguiendo esta ruta el compuesto 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina (**5**, 6-Brpyox) se obtiene con un rendimiento del 57% desde el ácido 6-bromo-2-piridinacarboxílico (**2**). Finalmente, el átomo de bromo de la 6-Br-*i*Prpyox (**5**) se desplaza por vinilo mediante la reacción de acoplamiento de Stille con tributilvinilestano en presencia de paladiodiclorobis(trifenilfosfina) rindiendo un 41% de **1a**. Cada paso requiere de aislamiento y purificación de los intermedios mediante procedimientos bastante tediosos y costosos obteniéndose un rendimiento global moderado (23% desde **2**).

Alternativamente, el ciclo de oxazolina puede prepararse en un solo paso partiendo de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (**6**) y cantidades estequiométricas de (S)-valinol y Zn(OTf)<sub>2</sub>, siguiendo un método previamente descrito por nuestro grupo.<sup>[202]</sup> La 6-Br-*i*Prpyox (**5**) resultante se obtiene con un rendimiento del 75%, tras un tratamiento acuoso de la mezcla de reacción (**Ruta B**, **Vía 1**, **Esquema 1.1**). Aunque en la actualidad el nitrilo **6** es comercial, durante el transcurso de la Tesis no lo era y en el seno del grupo desarrollamos un método de preparación mucho más simple que otros basados en la introducción del ciano por oxidación de la piridina con MCPBA durante un día y posterior tratamiento del N-óxido con cloruro de dimetilcarbamoilo y cianuro de trimetilsililo durante 6 días, ambas reacciones a temperatura ambiente.<sup>[194e, 203]</sup> Nuestro método<sup>[204]</sup> se basa en la calefacción mediante microondas de 2,6-dibromopiridina con cianuro de cobre(I) (3:1) en DMF a 140°C durante 45 minutos, rindiendo un 60% del nitrilo **6** y reciclando el exceso de reactivo. La sustitución del átomo de bromo en la 6-Brpyox (**5**) por vinilo con

tributilvinilestano en presencia de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  rinde **1a** con un rendimiento global del 31% desde el nitrilo **6**. Considerando que el menor rendimiento se obtuvo en el acoplamiento de Stille sobre la 6-Br-*i*Prpyox (**5**), evaluamos dicho acoplamiento directamente sobre 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (**6**). Efectivamente el acoplamiento de Stille fue mejor sobre **6** y se obtuvo 6-vinilpiridina-2-carbonitrilo (**7**) con un rendimiento del 78% (**Ruta B, Vía 2**). El subsiguiente tratamiento de **7** con (S)-valinol y  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  rindió la 2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]-6-vinilpiridina (**1a**, 6-vinil-*i*Prpyox) con un rendimiento del 83% (65% global desde **6**). De manera análoga, se sintetizó la 6-vinil-*t*Buopyox**1b** a partir de (S)-*tert*-leucinol aunque con rendimientos globales ligeramente menores (52% desde **6**).

Esquema 1.1. Síntesis de 6-vinilpyox



La vía sintética basada en la **Ruta B, Vía 2** reduce significativamente el número de etapas sintéticas así como el aislamiento y purificación de los intermedios de reacción calculándose un menor factor E (**Tabla 1.1**). El “factor E” propuesto por Sheldon,<sup>[205]</sup> es un índice de la cantidad de desecho formado en el proceso incluyendo pérdidas de disolventes, ácidos y bases, así como

agentes coadyuvantes usados en el proceso. En forma muy resumida, podemos expresar el factor E como la cantidad de kilogramos de subproductos de desecho por cada kilogramo del producto deseado. En esencia el factor E es un valor que ayuda a medir la eficiencia de un proceso y compararla con otros.

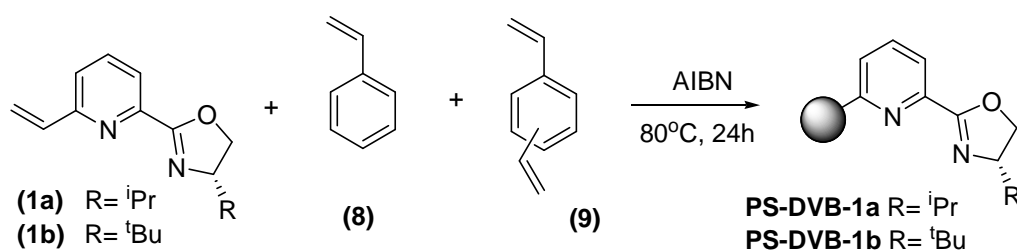
**Tabla 1.1.** Factor E para las rutas sintéticas de 6-vinil-*i*Pr*pyox* (**1a**).

(S)-valinol	Disolvente	Nº pasos	Rendimiento (%)	E (factor)
Ruta A	DCM	5	23	1982
Ruta B (Vía 1)	Tolueno	2	31	358
Ruta B (Vía 2)	Tolueno	2	65	137

Los ligandos 6-vinil*pyox* (**1a** y **1b**) se pueden co-polimerizar con estireno (**8**), como co-monómero, y divinilbenceno (**DVB**, **9**), como agente de entrecruzamiento, usando tolueno como agente porógeno (**tabla 1.2**). La estrategia de co-polimerización tiene como principal ventaja la posibilidad de modelar el soporte en función de la relación entre los diferentes monómeros y la mezcla porógena.<sup>[47]</sup> Las condiciones que se han seguido en nuestro trabajo para la co-polimerización de los ligandos *pyox* habían sido optimizadas previamente en el seno del grupo de investigación tanto para procesos en modo discontinuo<sup>[1-2]</sup> como para minireactores de flujo continuo.<sup>[9, 49]</sup> Para los procesos en modo discontinuo, la co-polimerización se lleva a cabo en un tubo de ensayo sellado sin agitación, obteniéndose un sólido monolítico de porosidad definida. El tubo de vidrio se rompe y el polímero se lava mediante extracción continua (soxhlet) con THF durante 24h, resultando los co-polímeros **PS-DVB-1a** y **PS-DVB-1b**. El contenido del ligando inmovilizado se determina mediante análisis elemental de nitrógeno (**tabla 1.2**), que se puede relacionar directamente con el contenido en *pyox* del monolito. Los rendimientos de la reacción de polimerización son prácticamente cuantitativos

**Tabla 1.2.** Co-polimerización de ligandos 6-vinil*pyox*.<sup>a</sup>

Polímero	1 (%) <sup>b</sup>	8 (%) <sup>b</sup>	9 (%) <sup>b</sup>	N (%)	mmol pyox/g	Rdto. (%) <sup>c</sup>
PS-DVB-1a	6,9	42,1	50,9	1,58	0,55	99
PS-DVB-1b	7,0	42,0	51,0	1,79	0,64	99



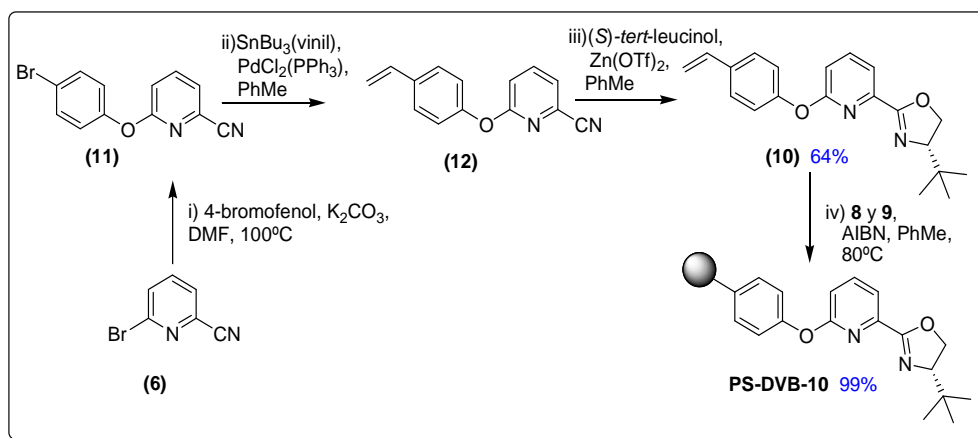
<sup>a</sup>Se utiliza tolueno como porógeno. La co-polimerización se inicia mediante AIBN a 80°C utilizando una relación masa polimérica/masa porógeno de 2:3. <sup>b</sup>Expresado en % molar.

<sup>c</sup>Comparado con el contenido en ligandos en la mezcla inicial

Con el fin de demostrar el alcance del efecto soporte durante la catálisis se sintetizó también un ligando vinílico con el espaciador fenoxi **10** a partir de 6-(4-bromofenoxi)piridina-2-carbonitrilo **11**. Esta sería la estrategia elegida asumiendo que el soporte es un mal necesario, y el catalizador debe ser situado lejos de él para obtener un resultado que imite el comportamiento del catalizador en disolución. El bromofenoxi derivado **11** se preparó con un rendimiento del 83% por tratamiento de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (**6**) con 4-bromofenóxido (**esquema 1.2**). A continuación, y de forma similar al método optimizado descrito más arriba, el bromofenoxi derivado **11** fue primero vinilado con tributilvinil estaño para dar un 88% de 6-(4-vinilfenoxi)piridina-2-carbonitrilo **12**. La subsiguiente formación de la oxazolina **10** se realizó mediante la condensación de **12** con (*S*)-*tert*-leucinol, en presencia de la cantidad estequiométrica de triflato de cinc, con un rendimiento del 87 % (64% global desde **6**) de producto aislado (**esquema 1.2**). La polimerización de la 6-

vinilfenoxi $pyox$  **10** con estireno **8** y DVB **9**, en condiciones similares a las descritas en la **tabla 1.2** rindió el co-polímero **PS-DVB-10**.

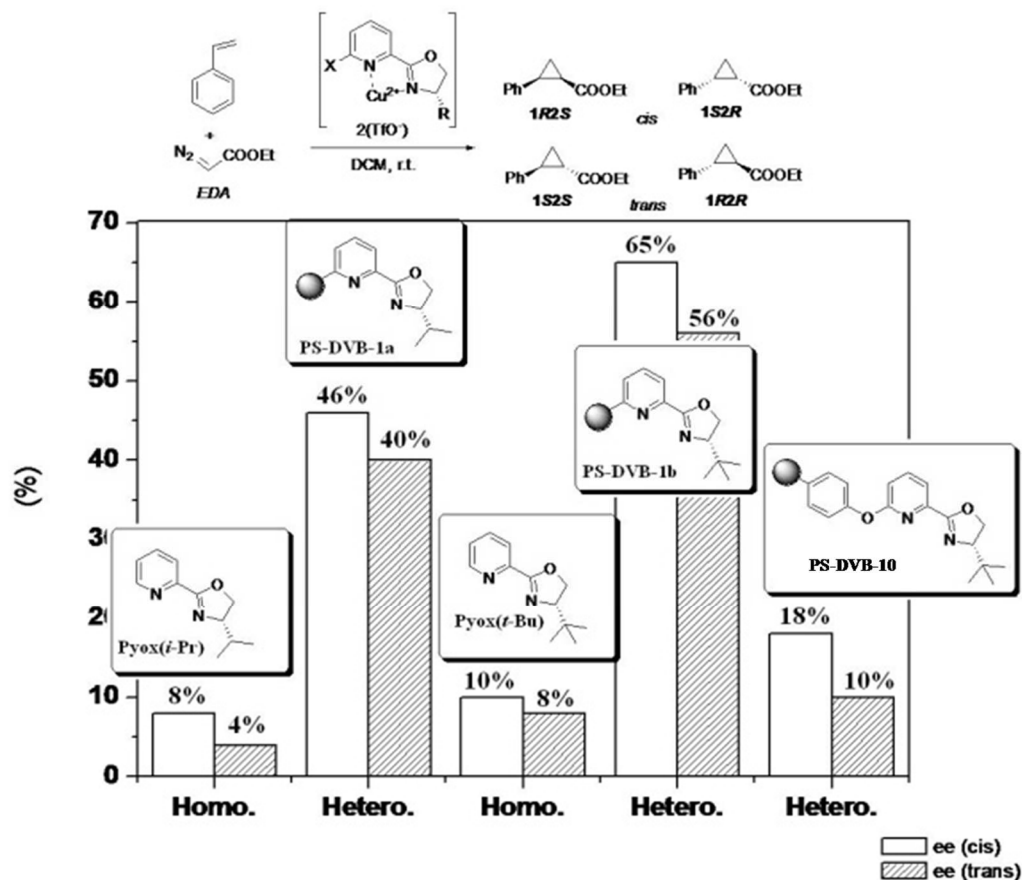
**Esquema 1.2.**



## 2.2. Ciclopropanación asimétrica en procesos trabajando en lotes

Los co-polímeros **PS-DVB-1a**, **PS-DVB-1b** y **PS-DVB-10** se activaron mediante tratamiento con una disolución de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en metanol, usando una relación estequiométrica con la cantidad de ligando inmovilizado en cada caso. Posteriormente se lavaron con metanol y diclorometano y se ensayaron como catalizadores para ACP en procesos en modo discontinuo o en lotes (*batch*). Los resultados obtenidos para la reacción test de ciclopropanación asimétrica (ACP) entre estireno **8** y diazoacetato de etilo (**EDA**) se recogen en la **Figura 1.2**. Además de los ciclopropanos correspondientes, los complejos de cobre rinden, tanto en fase homogénea como heterogénea, fumarato y maleato de dietilo resultantes de la reacción competitiva de homodiazocoplamiento (HDC) de **EDA**.

**Figura 1.2.** Enantioselectividad comparada para catalizadores Cu-*pyox* homogéneos y heterogéneos de la reacción de ACP.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 6% mol catalizador, estireno/EDA=3, DCM como disolvente a temperatura ambiente (23°C), adición lenta de EDA durante dos horas. (Enantioselectividades para <sup>i</sup>Prpyox y <sup>t</sup>BuPyox tomadas de la ref [12], siendo los enantiómeros mayoritarios: *cis* 1R,2S; *trans* 1R,2R).

Los catalizadores poliméricos proporcionaron rendimientos más bajos de ciclopropanos en su primer uso (20%) que sus homólogos homogéneos (60%). Cabe destacar que durante la reacción ACP se produce la reducción de Cu(II) a Cu(I) en el primer paso de formación del carbeno de cobre(I) intermedio. Una velocidad de reducción menor, como consecuencia de limitaciones difusionales, podría justificar los rendimientos bajos en el primer uso en fase heterogénea.

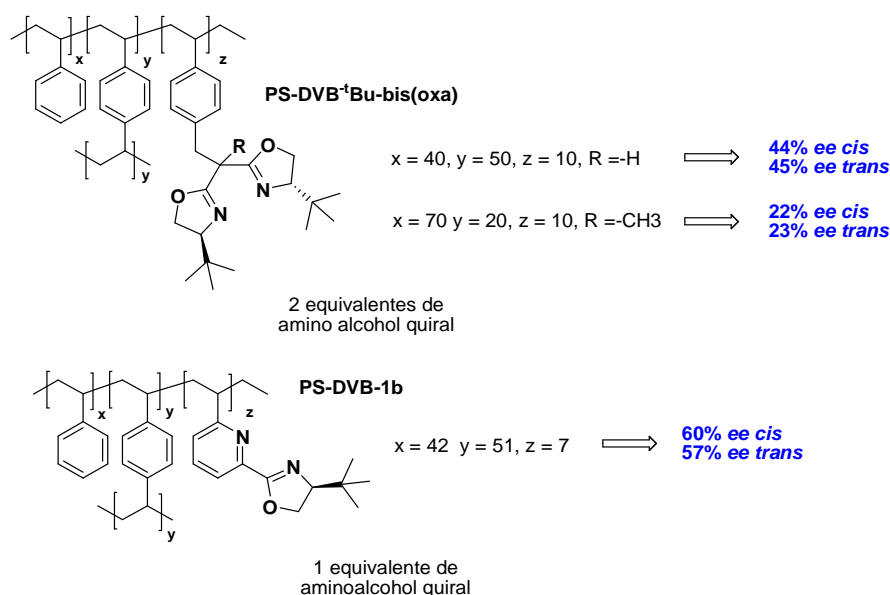
En contraste con la falta de enantioselectividad observada con los catalizadores (<sup>i</sup>Prpyox)Cu<sup>+</sup> y (<sup>t</sup>BuPyox)Cu<sup>+</sup> en disolución, los catalizadores



soportados análogos rindieron enantioselectividades significativas 46% ee *cis* y 40% ee *trans* para **PS-DVB-1a-Cu** y 65% ee *cis* y 56% ee *trans* para **PS-DVB-1b-Cu** (**Figura 1.2**). Estos resultados parecen indicar el rol positivo que juega la proximidad del esqueleto polimérico al centro catalítico. De hecho cuando la posición 6 de la piridina está ocupada con un sustituyente voluminoso como el *tert*-butilo rinde enantioselectividades (51% ee *cis* y 60% ee *trans*)<sup>[197]</sup> proximas a las observadas para **PS-DVB-1b-Cu**. El impedimento estérico proporcionado por el esqueleto polimérico rígido y altamente entrecruzado en torno a la posición 6 de la piridina, en conexión con la información quiral en el anillo de oxazolina con un sustituyente impedido estéricamente, parecen los responsables del incremento de la enantioselectividad.

Además, se aprecia una cierta “economía quiral” atendiendo al uso del amino alcohol inicial. De hecho, los sistemas Cu-*pyox*-soporte **PS-DVB-1a** y **PS-DVB-1b** rinden, para una composición polimérica y carga de ligando similar, una leve mejora en la inducción de quiralidad que la obtenida con las correspondientes bis(oxazolinas) inmovilizadas, con sólo la mitad de centros estereogénicos implicados en la inducción de asimetría. Así, se obtienen excesos enantioméricos del 65% en el par *cis* y 57% en el par *trans* con el sistema Cu-*pyox* soporte frente a excesos enantioméricos del 44% en el par *cis* y 45% en el par *trans* utilizando las correspondientes bis(oxazolinas) inmovilizadas<sup>[187b]</sup> (**figura 1.3**).

**Figura 1.3.** “Economía quiral” de *pyox* vs. *box* en ACP.



Como cabía esperar, la introducción de un espaciador que alejaba la matriz polimérica del centro catalítico (fenoxi en **PS-DVB-10**) conllevó una reducción de la enantioselectividad hasta un 20% ee en el par *cis* y un 12% ee en el par *trans* (**tabla 1.3**).

En cuanto a la diastereoselectividad de la ACP, se observó un leve descenso desde el 64-69% *trans* en fase homogénea al 56% *trans* usando los catalizadores soportados **PS-DVB-1a-Cu** y **PS-DVB-1b-Cu**. Sin embargo la diastereoselectividad con el catalizador **PS-DVB-10-Cu** se vió ligeramente incrementada hasta un 62% para los ciclopropanos *trans*, similar a la de los catalizadores homogéneos (**tabla 1.3**). Parece por tanto que el soporte dificulta la formación de ciclopropanos *trans* incluso en mayor grado que un sustituyente voluminoso en posición 6 de la piridina (62% *trans* para 6-<sup>t</sup>Bu<sup>[197]</sup>). En cualquier caso el efecto de la superficie del soporte polimérico sobre la diastereoselectividad es menor que el mostrado por los catalizadores inmovilizados en laponitas, donde llegan a ser preferentes los ciclopropanos *cis* (**tabla 1.3**).<sup>[12]</sup>

**Tabla 1.3.** ACP catalizada por complejos Cu-*pyox* en modo discontinuo.<sup>a</sup>

<i>Pyox</i>	<i>usos</i>	<i>CP</i>	<i>cis:trans</i>	<i>cis</i> <sup>b</sup>	<i>trans</i> <sup>b</sup>
		(%)	(%)	(% ee)	(% ee)
<sup>i</sup> <b>Prpyox</b>	-	55	31:69	8	4
<sup>i</sup> <b>Prpyox (Lap)</b> <sup>c</sup>	-	48	54:46	-1	13
<b>PS-DVB-1a</b>	1	17	44:56	44	37
	2	30	44:56	47	40
	3	30	44:56	48	37
	4	28	48:52	42	32
	5	22	50:50	39	29
<sup>t</sup> <b>Bupyox</b>	-	64	36:64	10	8
<b>PS-DVB-1b</b>	1	18	43:57	65	56
	2	41	44:56	64	57
	3	42	45:55	59	51
	4	43	47:53	57	51
	5	19	47:53	50	43
<b>PS-DVB-10</b>	1	13	38:62	18	10
	2	40	39:61	20	12

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: estireno/EDA= 3, 6% mol catalizador, disolvente DCM, temperatura ambiente (23°C), adición lenta de EDA disuelto en DCM (1 ml). <sup>b</sup>Enantiómeros mayoritarios: *cis* 1*R*,2*S*; *trans* 1*R*,2*R*. <sup>c</sup> Catalizador soportado sobre laponita por interacción iónica, ref.<sup>[12]</sup>

Como refleja la **tabla 1.3** los catalizadores soportados como co-polímeros se pudieron reutilizar en ciclos consecutivos. Tras el primer uso del catalizador, el rendimiento de ciclopropanos aumentó hasta alcanzar valores en torno al 30% con **PS-DVB-1a** y del 42% con **PS-DVB-1b**. Tanto la diastereoselectividad como la enantioselectividad se mantienen estables durante al menos 3 usos midiéndose una relación *cis:trans* 45:55 tanto para **PS-DVB-1a** como **PS-DVB-1b** y un exceso enantiomérico del 47% para el par *cis* y 40 % para el par *trans* utilizando **PS-DVB-1a** mientras que con **PS-DVB-1b** se mide un exceso enantiomérico del 64% en el par *cis* y un 57% en el par *trans*. Lógicamente la productividad del catalizador aumenta con el reciclado y reutilización,

aumentando un 90% con **PS-DVB-1a** y un 125% con **PS-DVB-1b**, manteniendo las enantioselectividades.

### 2.3. Ciclopropanación asimétrica en flujo continuo

Como se ha puesto de manifiesto en el punto anterior, los catalizadores de cobre soportados derivados de **PS-DVB-1a** y **PS-DVB-1b** presentan algunas limitaciones relacionadas con problemas de difusión de los reactivos hacia el centro catalítico que conllevan rendimientos de ciclopropanos inferiores a los observados en los sistemas homogéneos. Además se observa un descenso en la eficiencia catalítica tras el tercer ciclo que probablemente se deba a la desactivación del catalizador por lixiviado de cobre por la formación de carbenos y a la degradación mecánica del monolito con el transcurso del tiempo.<sup>[184c, 206]</sup> Además los procesos en modo discontinuo requieren la recuperación del catalizador tras cada uno de los ciclos de uso. Una manera de minimizar estos inconvenientes es usar estos monolitos en mini-reactores catalíticos de flujo continuo que además disminuyen los problemas de difusibilidad y aumentan la estabilidad del proceso.<sup>[184c, 206-207]</sup> Estos reactores ofrecen la posibilidad, respecto a las técnicas de trabajo en lotes discontinuos, de mejorar las variables de reacción independientemente (estequiometría, velocidad de flujo, temperatura) y facilitan, por tanto, la optimización del proceso.<sup>[208]</sup> Los reactores de polímeros monolíticos ayudan a minimizar problemas como la formación de zonas de estancamiento, la generación de puntos calientes, y una distribución ancha de tiempos de residencia, típicos de reactores de lecho fijo preparados por empaquetado del catalizador sólido.<sup>[209]</sup> Además, en las condiciones en las que se produce la co-polimerización dentro del reactor se obtiene un sólido con una estructura de canales rígida y definida, que puede variarse:

- a) Con la temperatura de polimerización, disminuyendo así en número de canales.

b) Con la mezcla porógena, típicamente una mezcla de tolueno y 1-dodecanol, de forma que a mayor contenido en 1-dodecanol mayor número de canales.

c) Variando la composición en DVB, de forma que a mayor cantidad de DVB se obtienen peores canales.

Hemos preparado distintos mini-reactores de flujo continuo empleando una mezcla de ligandos 6-vinilpyox (**1a** y **1b**), estireno (**8**) y DVB (**9**) como agente entrecruzante, en una mezcla de tolueno y 1-dodecanol como porógeno, empleando las condiciones previamente optimizadas.<sup>[9, 49]</sup> (tabla 1.4). La polimerización se realizó en el interior de una columna hueca de HPLC sellada, y el grado funcionalización del polímero fue muy similar en todos los casos (0,38-0,44 mmol de ligando/g. de co-polímero).

**Tabla 1.4.** Reactores monolíticos de flujo continuo por co-polimerización de ligandos 6-vinilpyox (**1a** y **1b**) con estireno (**8**) y DVB (**9**).

Reactor	6-vinilpyox <sup>a</sup>		8	9	dod/tol <sup>b</sup>	mmol pyox/g
		(%)	(%)	(%)		
<b>Mf-R1</b>	<sup>i</sup> Pr ( <b>1a</b> )	7,0	41,8	51,2	4,5	0,38
<b>Mf-R2</b>	<sup>i</sup> Pr ( <b>1a</b> )	4,9	40,8	54,3	4,5	0,44
<b>Mf-R3</b>	<sup>t</sup> Bu ( <b>1b</b> )	6,3	45,1	48,6	4,8	0,44
<b>Mf-R4</b>	<sup>t</sup> Bu ( <b>1b</b> )	6,7	63,0	30,3	5,1	0,42

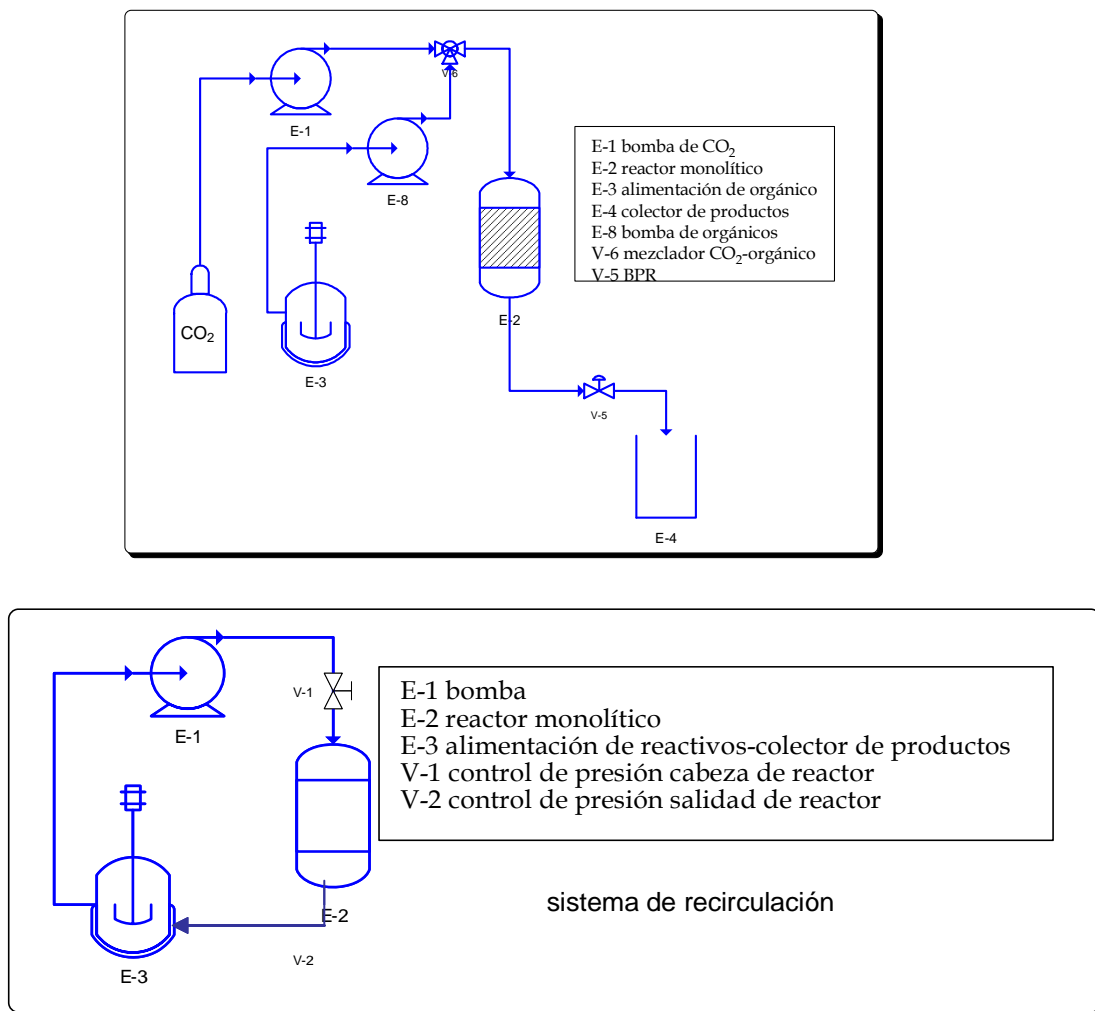
<sup>a</sup>Expresado en % molar. <sup>b</sup>1-Dodecanol/tolueno (w/w). Copolimerización iniciada por AIBN a 70°C utilizando una relación masa polimérica/ masa porógeno de 2:3.

Los mini-reactores de flujo continuo se conectan a una bomba de HPLC, se lavan con THF y se lleva a cabo la complejación recirculando una disolución de Cu(OTf)<sub>2</sub> con 3 equivalentes respecto a la cantidad de ligando inmovilizada, en metanol durante 8 horas a un flujo de 0,1-0,15 ml/min.

La reacción ACP se inicia bombeando, a través del reactor, una disolución de EDA (0,5 M) y estireno (1,5 M) en DCM. Las primeras medidas se toman una vez que se estabilizan los rendimientos de ciclopropanos, determinados mediante análisis GC de la disolución a la salida de la columna (figura 1.4).

Durante este periodo inicial, la solución de los reactivos pasando a través del reactor actúa como un agente de lavado adicional para eliminar cualquier resto de cobre no coordinado específicamente al ligando.

**Figura 1.4.** Esquema de un reactor de flujo continuo empleando  $\text{scCO}_2$  o DCM como disolventes (arriba) y sistema de recirculación (abajo).



Los mini-reactores de flujo continuo **Mf-R1** con complejos  $(i\text{Prpyox})\text{Cu}^+$  se han evaluado en dos modos de operación diferentes (**Tabla 1.5**). En uno de ellos se utiliza un paso de flujo simple y continuo, mientras que en el otro se ensayan procesos semi-continuos donde la mezcla de reacción se recircula varias veces a través del mini-reactor (**Figura 1.4**). La disolución (10 ml) de **EDA** [0,5 M] y estireno [1,5M] (**8**) en diclorometano se pasa a través del reactor a una

velocidad de flujo de entrada de 20  $\mu\text{L}/\text{min}$  trabajando en modo de operación de flujo simple (un solo paso) y continuo, y se recircula con la misma velocidad de flujo de entrada (modo recirculación).

**Tabla 1.5.** ACP en DCM catalizada por (*iPrpyox*) $\text{Cu}^+$  en homogénea y en heterogénea trabajando en lotes **PS-DVB-1a** o con flujo continuo **Mf-R1**.

	Homog.	PS-DVB-1a	Mf-R1 <sup>f</sup> un paso	Mf-R1 <sup>g</sup> recirculación
Rdto. (%) <sup>a</sup>	55	17	49	56
Quimiosel. <sup>b</sup>	55	17	67	70
% ee (cis) <sup>c</sup>	8	44	39	38
% ee (trans) <sup>c</sup>	4	37	44	40
TOF <sup>d</sup>	0,86 <sup>e</sup>	0,20 <sup>e</sup>	2,31	2,31
Productividad (g/L)	21	6	836	50

<sup>a</sup>Rendimiento y selectividades de ciclopropanos determinados por GC. <sup>b</sup>Quimioselectividad= rendimiento de ciclopropanos/conversión de EDA. <sup>c</sup> Enantiómeros mayoritarios: *cis* 1*R*,2*S*; *trans* 1*R*,2*R*. <sup>d</sup> TOF (mmol CP/mmol *pyox*) $\times\text{h}^{-1}$ = [EDA (mmol/mL)  $\times$  flujo (mL/min)  $\times$  60 (min)  $\times$  (%rdto/100)]/[carga *pyox* (mmol/g)  $\times$  masa catalizador (g)]. <sup>e</sup>12 horas como tiempo de operación, volumen de reactor= 3 mL. <sup>f</sup>Velocidad de flujo 20  $\mu\text{L}/\text{min}$  volumen del reactor =0,66 mL <sup>g</sup> Tras los primeros 540 min de operación en un solo paso, se recirculan 10 ml de disolución de reactivos a través de una columna durante 1860 minutos adicionales a 20  $\mu\text{L}/\text{min}$ , volumen del reactor = 10 mL batch + 0,66 mL reactor monolítico.

De la **tabla 1.5** se pueden extraer conclusiones interesantes comparando los resultados obtenidos, para la ACP catalizada por (*iPrpyox*) $\text{Cu}^+$ , en los procesos con flujo continuo y los obtenidos en modo discontinuo:

i) Los rendimientos, obtenidos para los catalizadores soportados en flujo continuo son similares a los obtenidos en fase homogénea (50-55%), una vez optimizada la velocidad de flujo y la composición del polímero. En flujo continuo, los reactivos son forzados a discurrir a través de los canales definidos por la matriz polimérica monolítica (**Mf-R1**), evitando, en gran parte, las limitaciones difusionales encontradas en los experimentos con catalizadores soportados trabajando en lotes (**PS-DVB-1a-Cu**), y consecuentemente se

aumenta la conversión de **EDA** a ciclopropanos (20% trabajando en lotes, 50% en flujo continuo).

ii) Los procesos en flujo continuo permiten obtener quimioselectividades más altas para la formación de ciclopropanos (67-70 %) que los observados en los ensayos en lotes (17%).

iii) Las enantioselectividades obtenidas bajo condiciones de flujo continuo fueron similares a las observadas con los correspondientes catalizadores heterogéneos en lote, con excesos enantioméricos del orden del 40% tanto en el par *cis* como en el par *trans*.

iv) Los procesos basados en el uso de mini-reactores de flujo continuo fueron, en términos de productividad, bastante superiores a los procesos en modo discontinuo. En general, el pequeño volumen del mini-reactor de flujo (660  $\mu$ L) y su uso prolongado sin necesidad de separación del catalizador conlleva una intensificación considerable de proceso produciendo cantidades superiores de ciclopropanos (CP) para un menor volumen de reactor: 836 g/L (**Mf-R1**) vs. 21 (**PS-DVB-1b**) o 6,5 g/L (**PS-DVB-1a**) de los procesos en lotes.

v) En cuanto a los modos de circulación, para los reactores de flujo continuo se obtuvieron rendimientos de CP ligeramente superiores con el modo de recirculación (del 56% frente al 49% de un solo paso). En cambio, la productividad fue muy superior en un solo paso (836 g/L frente a los 50 g/L obtenidos en modo de recirculación).

Como cabía esperar, la presencia de un grupo voluminoso en la posición 4' del anillo de oxazolina (<sup>t</sup>Bu en **Mf-R4** vs. <sup>i</sup>Pr en **Mf-R1**) induce una mejora clara en las enantioselectividades también en flujo continuo (**tabla 1.6**). La menor actividad observada en el monolito **Mf-R4** probablemente se deba a su menor grado de entrecruzamiento respecto a **Mf-R1** (30% y 51% de DVB respectivamente) puesto que las cargas de ligando (**tabla 1.4**) y velocidades de flujo empleadas (**tabla 1.6**) fueron similares. También se confirma para <sup>t</sup>BuPyox que las diastereo y enantioselectividades de sus monolitos trabajando en lotes



(**PS-DVB-1b**) o en flujo continuo (**Mf-R4**) prácticamente coinciden (compárense las **tablas 1.3 y 1.6**).

**Tabla 1.6.** Influencia del catalizador sobre las ACP en DCM usando mini-reactores de flujo continuo en un solo paso.<sup>a</sup>

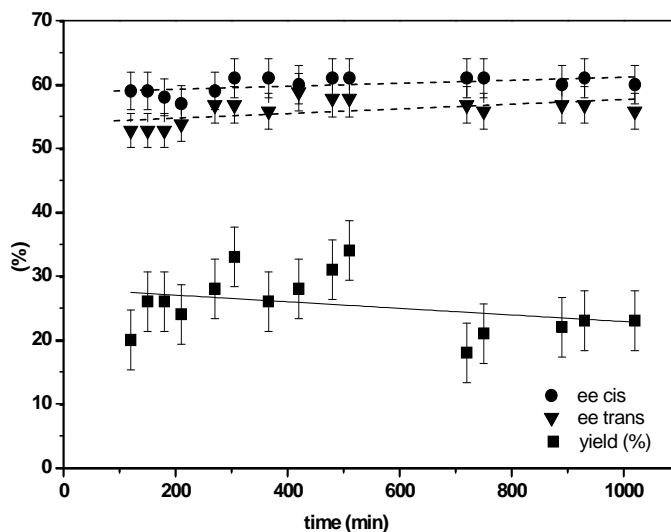
Reactor	CP (%)	Quimiosel (%) <sup>b</sup>	cis/trans (%)	cis <sup>c</sup> (% ee)	trans <sup>c</sup> (% ee)	TOF <sup>d</sup>
Mf-R1-Cu ( <i>i</i> Pr)	49 <sup>e</sup>	67	49:51	39	44	2,64
Mf-R4-Cu ( <i>t</i> Bu)	24 <sup>f</sup>	59	44:56	60	57	2,28

<sup>a</sup>Rendimiento de ciclopropanos (CP) y selectividades determinada mediante GC.

<sup>b</sup>Quimioselectividad= rendimiento de ciclopropanos/conversion de EDA. <sup>c</sup>Enantiómeros mayoritarios: *cis* 1*R*,2*S*; *trans* 1*R*,2*R*. <sup>d</sup>TOF (mmol CP/mmol *pyox*)×h<sup>-1</sup>= [EDA (mmol/mL) x flujo (mL/min) x 60 (min) x (%rdto/100)]/[carga *pyox* (mmol/g) x masa catalizador (g)]. <sup>e</sup>velocidad de flujo 20 μL/min <sup>f</sup> velocidad de flujo 23 μL/min.

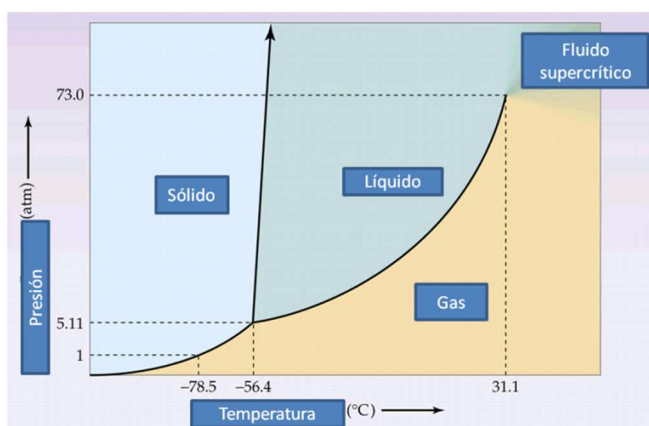
Parámetros críticos de los reactores catalíticos de flujo continuo como rendimiento de CP, diastereoselectividad *cis/trans* y enantioselectividad en los pares *cis* y *trans* permanecen estables tras 14 horas de funcionamiento constante (**figura 1.5**). Tras este tiempo, se aprecia un descenso leve en la actividad. Dado que la enantioselectividad se mantiene constante durante el tiempo de ensayo, se puede concluir que el fragmento de oxazolina se mantiene intacto durante el tiempo de operación. La pérdida de actividad catalítica observada puede ser atribuida al lixiviado de cobre. De hecho, cuando los mini-reactores se recargan con triflato de cobre, tiene lugar una recuperación de la actividad, manteniendo el mismo nivel de selectividad. Cálculos teóricos (B3LYP/6-31G\*) realizados por nuestro grupo de investigación apoyan la idea de que el lixiviado del metal puede ser consecuencia de alguna complejación inducida por la formación de especies carbenoide-Cu<sup>+</sup> solubles.

**Figura 1.5.** Estabilidad durante la ACP en DCM del reactor de flujo continuo **Mf-R4-Cu** (*t*Bu) a 20  $\mu\text{L}/\text{min}$ .



Una vez probada la eficiencia de los mini-reactores monolíticos en procesos de flujo continuo utilizando DCM y aplicando los principios de Química Sostenible, un paso lógico era intentar sustituir el disolvente orgánico por otros medioambientalmente más benignos. Trabajando con un sistema de tipo HPLC, la sustitución evidente era utilizar  $\text{CO}_2$  en condiciones supercríticas. Como indica la **figura 1.6**, si la reacción ACP entre estireno (**8**) y **EDA** se realiza en  $\text{CO}_2$  a  $40^\circ\text{C}$  y 8 MPa, estaríamos al menos próximos a un comportamiento supercrítico del  $\text{CO}_2$  ( $\text{scCO}_2$ ), si bien la mezcla contiene los reactivos puede provocar una cierta desviación.

**Figura 1.6.** Diagrama de fases del  $\text{CO}_2$



Los monolitos **Mf-R1** (*i*Pr) y **Mf-R3** (*t*Bu), que tienen carga de ligando y grado de entrecruzamiento similares (**tabla 1.3**), funcionalizados con Cu(TfO)<sub>2</sub> se han probado como catalizadores de ACP empleando una mezcla de estireno (8)/EDA (ratio molar 3:1) que se adiciona sin otro disolvente (10% del flujo total) a una corriente de scCO<sub>2</sub> a 40°C y 8 MPa según se indica en la **figura 1.4**. Los resultados, en términos de rendimiento, selectividades y productividad se recogen en la **tabla 1.7**. En el caso de **Mf-R1**, el reactor fue estable durante 470 min en scCO<sub>2</sub>, mientras que en **Mf-R3** la desactivación del reactor ocurrió a los 930 min (obsérvese que el flujo orgánico es menor en este caso). Las actividades catalíticas (rendimientos CP, **tabla 1.7**) fueron similares en ambos reactores, siendo la quimioselectividad moderadamente alta, 56-62%, y similar a la obtenida con catalizadores homogéneos o en flujo continuo utilizando DCM. Las selectividades, tanto diastereoselectividad como enantioselectividad, son constantes durante el tiempo de operación del reactor. El uso de scCO<sub>2</sub> como disolvente en condiciones de flujo continuo sólo conllevó una ligera disminución de la enantioselectividad del reactor **Mf-R1**(*i*Pr) [40% ee *cis* y 38% ee *trans* en scCO<sub>2</sub>(**tabla 1.7**) y 39% ee *cis* y 44% ee *trans* en DCM (**tabla 1.6**)]. Similarmente se aprecia sólo una ligera disminución de enantioselectividad en el reactor **Mf-R3**(*t*Bu), 57% ee *cis* y 55% ee *trans* (scCO<sub>2</sub>, **tabla 1.7**), con respecto al **Mf-R4**(*t*Bu), 60% ee *cis* y 57% ee *trans*(DCM, **tabla 1.6**). Es posible que la mayor temperatura de operación en scCO<sub>2</sub>(40°C vs 25°C en DCM) vaya en detrimento del aumento de enantioselectividad esperable por la menor constante dieléctrica del scCO<sub>2</sub>.

**Tabla 1.7.** ACP catalizada por reactores de flujo continuo en condiciones scCO<sub>2</sub>.

Reactor	t (min)	flujo org μL/min.	CP <sup>a</sup> (%)	Quimiosel (%) <sup>b</sup>	cis/trans (%)	cis <sup>c</sup> (% ee)	trans <sup>c</sup> (% ee)
Mf-R1-Cu	120 <sup>d</sup>	50	45	59	48:52	40	39
	165	50	41	57	48:52	38	37
	270	20	42	58	47:53	38	38
	470	50	28	56	47:53	37	37
Mf-R3-Cu	252 <sup>d</sup>	20	47	61	46:54	57	55
	697	15	47	62	45:55	54	52
	927	10	42	61	45:55	52	49

<sup>a</sup>Rendimiento de ciclopropanos (CP) y selectividades determinada mediante GC.

<sup>b</sup>Quimioselectividad=% rdto CP/ %conversión de EDA. <sup>c</sup>Enantiómeros mayoritarios: *cis* 1*R*,2*S*; *trans* 1*R*,2*R*. <sup>d</sup>primera medida tras estabilización del reactor.

En experimentos anteriores sobre ACP catalizada por monolitos basados en complejos rutenio-*pybox*<sup>[9, 49]</sup> en scCO<sub>2</sub> habían mostrado que un incremento de la presión de CO<sub>2</sub> prácticamente no tenía efecto sobre la actividad catalítica o la quimioselectividad, aunque si disminuyó algo la regio- y enantioselectividad. Por ello no ensayamos esta variable con los monolitos de cobre.

Los datos experimentales inducen a pensar que los mini-reactores de flujo en scCO<sub>2</sub> son menos estables en el tiempo que en DCM, pues se desactivan antes. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la cantidad de **EDA**, principal responsable de la desactivación por lixiviado del metal, que circula a través de la columna es notablemente superior en los experimentos realizados con scCO<sub>2</sub> (30,8 mmol para **Mf-R1-Cu** y 22,6 mmol para **Mf-R3-Cu**) respecto a los realizados en DCM (13,6 mmol para **Mf-R1-Cu** y 11,2 mmol para **Mf-R4-Cu**). Además si consideramos la producción de CP por volumen en un tiempo dado, el valor obtenido para **Mf-R1-Cu** en scCO<sub>2</sub> es notablemente mayor que en DCM (1402 g/L *vs.* the 836 g/L) y que esta producción se obtuvo en tiempos más cortos (165 min en scCO<sub>2</sub>, 540 min en DCM). De hecho se alcanzó una productividad volumétrica de 3074 g/L durante el tiempo de operación total de **Mf-R1** en scCO<sub>2</sub> (470 minutos). Adicionalmente, en scCO<sub>2</sub> se obtuvieron 1,5

mmol de ciclopropanos por hora, mientras que en DCM se obtuvieron valores de 0,13-0,21 mmol/h.

Todo ello resalta el hecho de que el uso de  $\text{scCO}_2$  como disolvente no solo permite la sustitución de un disolvente peligroso como el DCM por uno más seguro y menos tóxico, sino que también mejora el proceso en términos de productividad. La menor densidad de la mezcla de reactivos en  $\text{scCO}_2$  podría facilitar la difusión para alcanzar los sitios activos del catalizador soportado permitiendo usar velocidades de flujo mayores con un grado de conversión de EDA similar al mostrado en DCM.



### 3. Parte Experimental

Los aparatos utilizados en la identificación de las sustancias y la metodología experimental seguida durante la evolución de las reacciones, así como la determinación de rendimientos y %ee mediante GC, figura en el capítulo 'Aparatos y Metodología experimental' que continúa a la exposición de objetivos de esta Memoria.

#### 2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina

Se sintetizó de acuerdo con el método descrito [12](1,14 g, 75%).

$^1\text{H}$  RMN: 8,67 (m, 1H), 8,02 (d, , J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (dt, , J = 7,7,1,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,03 (d,, J= 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J= 7,0Hz, 3H).

#### 2-[(4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il]piridina

Se añade un disolución de (S)-*tert*-leucinol (117 mg, 1,0 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) vía cánula, sobre un disolución, en agitación, de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (399 mg, 1,10 mmol) y 2-piridincarbonitrilo (104 mg, 1,0 mmol) en tolueno anhidro (20 ml). La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 72 h y se deja enfriar. Se añade al crudo de reacción  $\text{AcOEt}$  (20 ml) y la mezcla se lava con  $\text{NaCl}$  sat (3x30 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  5% (3x30ml). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 2-[(4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il]piridina (138 mg, 68%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,70 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J= 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dt J= 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H); 4,46 (dd, J=8,8, 11,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J=8,8 Hz, 1H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 162,3, 149,6, 146,8, 136,5, 125,3, 123,9, 76,4, 69,3, 34,0, 26,0.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051(CH, py,); 2959, 2899, 2858 (CH), 1642 C=N, ox 1582 (CH, C-C).

**2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]-6-vinilpiridina (1a)**

Método A: partiendo de 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina (5)(ver Capítulo 2)

Se añade paladiodiclorobis(trifenilfosfina) (52 mg, 0,075 mmol) y tributilvinil estaño (0,55 mL, 1,88 mmol) sobre una disolución de 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina **5** (404 mg, 1,50 mmol) en tolueno (25 mL). La disolución se mantiene a reflujo durante 3h y se deja enfriar. La disolución resultante se filtra a través de lecho de Celita y se concentra en mediante destilación a presión reducida. El aceite obtenido se disuelve en acetonitrilo (20 mL) y se lava con hexanos (9x10 mL). La fase de acetonitrilo se recoge y se concentra mediante destilación a presión reducida obteniendo un aceite que se purifica mediante columna cromatográfica “flash” (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Hexano/AcOEt 4:1) obteniendo **1a** (135 mg, 41%) como un aceite amarillento.

Método B: Partiendo de 6-vinilpiridina-2-carbonitrilo(7)

Se añade (S)-valinol (180 mg, 1,75 mmol) sobre una disolución de Zn(TfO)<sub>2</sub> (635 mg, 1,75 mmol) y 6-vinilpiridina-2-carbonitrilo **7** (207 mg, 1,60 mmol) en tolueno anhidro (20 mL). La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 48h y se deja enfriar. Se añade AcOEt (20 mL) y la mezcla se lava con NaCl sat. (3x30 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5%, 3x30 mL). Se recoge la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evapora a vacío rindiendo **1** (288 mg, 83%) como un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,96 (dd, J= 1,1, 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 1,1, 7,86 Hz, 1H), 6,94 (dd, J= 10,9, 17,7 Hz, 1H), 6,16 (dd, J= 0,9, 17,7 Hz, 1H), 5,54 (dd, J= 0,9, 10,9 Hz, 1H), 4,52 (td, J= 7,8, 1,5 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,06 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 162,5, 156,1, 146,6, 136,9, 136,8, 122,7, 122,0, 119,0, 72,9, 70,8, 32,8, 19,2, 18,2.



IR (cm<sup>-1</sup>): 2959, 2897, 1642, 1580, 1456, 1361

[M+H]<sup>+</sup>: 217,1356; calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 217,1335

### 2-[(4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il]- 6-vinilpiridina (**1b**)

Se añade (S)-*tert*-leucinol (204 mg, 1,75 mmol) sobre una disolución de Zn(TfO)<sub>2</sub> (635 mg, 1,75 mmol) y 6-vinilpiridina-2-carbonitrilo **7** (207 mg, 1,60 mmol) en tolueno anhidro (20 mL). La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 72h y se deja enfriar. Se añade AcOEt (20 mL) y la mezcla se lava con NaCl sat. (3x30 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% (3x30 mL). Se recoge la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evapora a vacío **1b** (290 mg, 78%) como un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,99 (dd, J= 0,9, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 0,7 Hz, 7,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 10,9, 17,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J=17,6, 10,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J= 8,8, 10,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, J= 8,1, 10,4 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 162,7, 155,8, 146,4, 136,7, 122,6, 121,8, 119,0, 118,9, 76,1, 69,2, 33,9, 25,8

IR (cm<sup>-1</sup>): 2955, 2903, 2869, 1696, 1645, 1566, 1581, 1456.

[M+H]<sup>+</sup>: 231,1501; calc. para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 231,1492

### 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (**6**)

Se añade 2,6-dibromopiridina (7080 mg, 30 mmol) sobre una suspensión de CuCN (895 mg, 10,0 mmol) en DMF anhidra. La suspensión se calienta a 140°C, durante 40 minutos, en agitación utilizando microondas. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se añade sobre una disolución de NaOH (1M, 40 ml) y se extrae con AcOEt (3 x 50 ml). Se toma la fase orgánica y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminan los volátiles a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, hexanos/ AcOEt 4:1) obteniendo 6-bromopiridina-2-carbonitrilo **6** como un sólido blanco (902 mg, 50%). El exceso de 2,6-dibromopiridina se recicla y las soluciones conteniendo cianuros se tratan con hipoclorito de sodio.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,75-7,67 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 142,9, 139,0, 133,7, 132,1, 127,4, 115,8.

### **6-vinilpiridina-2-carbonitrilo (7)**

Se añade paladiodiclorobis(trifenilfosfina) (85,5 mg, 0,12 mmol) sobre una disolución, en agitación de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo **6** (444 mg, 2,44 mmol) en tolueno. Posteriormente se añade tributilvinil estaño (0,86 mL, 2,93 mmol) y se calienta a reflujo durante 70 minutos cuando la mezcla de reacción adquiere color negro. La mezcla resultante se deja enfriar, se filtra a través de un lecho de Celita y se evapora a presión reducida. El aceite obtenido se redissuelve en acetonitrilo (25 mL) y se lava con hexano (9x 12 mL). Se evapora la fase de acetonitrilo para obtener un aceite, que es purificado mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/ AcOEt 2:1) para obtener **7** (210 mg, 66%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,79 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 6,81 (dd,  $J = 10,8, 17,5$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 5,63 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 156,9, 137,0, 134,8, 133,3, 126,6, 126,5, 123,9, 120,9

### **2-[(4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il]-6-(4-vinilfenoxi)piridina (10)**

Se añade (S)-*tert*-leucinol (96 mg, 0,82 mmol) sobre una disolución de  $\text{Zn}(\text{TfO})_2$  (299 mg, 0,82 mmol) y 2-ciano-6-(4-vinilfenoxi)piridina **14** (166 mg, 0,74 mmol) en tolueno anhidro (20 mL). La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 72h y se deja enfriar. Se añade AcOEt (20 mL) y la mezcla se lava con NaCl sat. (3x30 mL) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5%, 3x30 mL). Se recoge la fase orgánica, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evapora a vacío rindiendo **10** (200 mg, 87%) como un aceite.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,86 (dd,  $J = 0,9, 7,5$  Hz, 1H), 7,73 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,12 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,86 (dd,  $J = 0,9, 8,1$

Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 11,0, 17,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, J= 0,8, 17,6 Hz, 1H), 5,24 (dd, J= 0,8, 10,9Hz, 1H), 4,46 (dd, J= 8,5, 10,4 Hz, 1H), 4,31 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, J= 8,1, 10,3 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 163,2, 162,2, 153,9, 145,7, 140,0, 136,0, 134,3, 127,7, 120,7, 119,2, 113,6, 112,9, 76,5, 69,4, 34,2, 26,1.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 1930, 2868, 1644, 1573, 1504, 1478, 1449, 1433, 1360, 1240, 983

$[\text{M}+\text{H}]^+=323,1789$ ; calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : 323,1754

#### **6-(4-bromofenoxi)piridina-2-carbonitrilo (11)**

Se añade 6-bromopiridina-2-carbonitrilo $\mathbf{6}$  (455 mg, 2,50 mmol) de *p*-bromofenol (584 mg, 3,38 mmol) y carbonato potásico (466 mg, 3,38 mmol) en DMF anhidra (1,0 mL) a t.a. y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 20h y se deja enfriar. El sólido aceitoso resultante se disuelve en AcOEt (20 ml) y se lava con NaCl sat. (20 ml) y KOH (2%, 4x25 mL). Se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evapora a presión reducida para obtener un sólido que se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , DCM) para obtener 6-(4-bromofenoxi)piridina-2-carbonitrilo $\mathbf{11}$  (575 mg, 83%) como un sólido.

$^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,81 (dd, J= 7,3, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,0, 2H), 7,42 (dd, J= 0,8, 7,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J= 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J=9,0Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ RMN( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 151,9, 140,5, 140,0, 133,0, 132,5, 124,1, 123,6, 123,4, 122,9, 118,1, 116,5, 116,0

#### **6-(4-vinilfenoxi)piridina-2-carbonitrilo (12)**

Se añade tributilvinilestaño (0,41 mL, 1,40 mmol) sobre una disolución de 6-(4-bromofenoxi)-2-cianopiridina ( $\mathbf{11}$ ) (257 mg, 0,93 mmol) y paladiodiclorobis(trifenilfosfina) (32,7 mg, 0,05 mmol) en tolueno. La mezcla resultante se mantiene en agitación, a reflujo durante 5h y se deja enfriar. Posteriormente, se filtra a través de lecho de Celita y se evapora a presión

reducida. El aceite resultante se redissuelve en acetonitrilo (20 mL) y se lava con hexano (9x10 mL). Se recoge la fase de acetonitrilo y se evapora el disolvente mediante destilación a presión reducida para obtener **12** (182 mg, 88%).

$^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7,79 (dd,  $J = 7,3, 8,4$  Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,72 (dd,  $J = 10,9, 17,6$  Hz, 1H), 5,72 (dd,  $J = 1,0, 17,6$  Hz, 1H), 5,26 (dd,  $J = 1,0, 10,8$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 163,6, 152,4, 140,1, 135,8, 134,9, 131,0, 127,5, 123,6, 121,3, 116,7, 116,0, 113,9

### Síntesis de ligandos *pyox* poliméricos para catálisis trabajando en lotes.

Los monolitos se prepararon en un tubo de vidrio. Generalmente, se pesaron el correspondiente ligando vinil*pyox* (**1a**, **1b** o **10**), estireno (**8**) y divinilbenzeno (80% en peso) (**9**) tolueno y AIBN formando una disolución homogénea. Posteriormente, el tubo de vidrio se purgó con  $\text{N}_2$  durante 3 minutos, se selló y se sumergió verticalmente en un baño de aceite a  $80^\circ\text{C}$  durante 24 h. Finalmente se rompió el tubo de vidrio y se lavó el polímero con THF mediante extracción en soxhlet durante 24 h.

La composición de la mezcla polimérica inicial empleada para la obtención de estos materiales poliméricos se recoge en la siguiente tabla:

**Tabla 1.8.** *Pyox* poliméricos en lote

Monolitos	<i>pyox</i> (mg)	VB (mg)	DVB (mg)	Tolueno (mg)	AIBN (mg)
PS-DVB-1a	1a (46)	135,4	203,6	568,5	5,4
PS-DVB-1b	1b (48)	132,8	201,4	571,5	6,4
PS-DVB-10	10 (66)	134,7	204,2	601,0	6,9

### Activación de los ligandos *pyox* poliméricos y reacción de ACP en lote

**PS-DVB-1a-Cu:** A una disolución de triflato de cobre (24 mg, 0,66 mmol) en metanol (5 mL) se añadió **PS-DVB-1a** (120 mg, 0,66 mmol) y se agitó durante 18h. Pasado este tiempo, se recogió el sólido por filtración y se lavó abundantemente con metanol y diclorometano.

**PS-DVB-1b-Cu:** A una disolución de triflato de cobre (24 mg, 0,66 mmol) en metanol (5 mL) se añadió **PS-DVB-1b** (117 mg, 0,66 mmol) y se agitó durante 18h. Pasado este tiempo, se recogió el sólido por filtración y se lavó abundantemente con metanol y diclorometano.

**PS-DVB-12-Cu:** A una disolución de triflato de cobre (22 mg, 0,6 mmol) en metanol (5 mL) se añadió **PS-DVB-12** (118 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 18h. Pasado este tiempo, se recogió el sólido por filtración y se lavó abundantemente con metanol y diclorometano

**Condiciones de reacción ACP:** Se realiza una adición lenta de una disolución de EDA 1M en diclorometano sobre una disolución de estireno y el catalizador (6% mol) en diclorometano a temperatura ambiente (23°C) para obtener una relación estireno/EDA =3.

**Preparación de reactores cargados con *pyox* para trabajo en flujo continuo.**

Los monolitos empleados en procesos de flujo continuo se prepararon en una columna de acero inoxidable (15 cm x ¼ in.). Se preparó una disolución de 6-vinil*pyox*, estireno y divinilbenceno (80% en peso), tolueno, 1-dodecanol y AIBN. Posteriormente se purgó con N<sub>2</sub> durante 3 minutos. Posteriormente, el tubo de acero inoxidable se selló en los dos extremos y se sumergió verticalmente en un baño de silicona a 70°C durante 24h La columna se lavó, eliminando los tapones de los extremo y conectándola por ambos extremos a una bomba de alta presión, haciendo pasara través de ella THF en primer lugar y MeOH posteriormente para eliminar los disolventes porogénicos. Una parte de la misma mezcla polimérica se añadió a un tubo de vidrio se purgó con N<sub>2</sub> durante 3 minutos, se selló y se sumergió junto a la columna verticalmente en un baño de aceite y se calentó a 70°C, durante 24 h Finalmente se rompió el tubo de vidrio y se lavó el polímero con THF mediante extracción en soxhlet durante 24 h obteniendo un monolito que se empleó para su caracterización.

**Tabla 1.10.** Reactores en flujo continuo

Reactor	pyox (mg) <sup>a</sup>	VB (mg)	DVB (mg)	tolueno (mg)	1-dodecanol (mg)	AIBN (mg)
Mf-R1	1a (59,2)	169,2	258,9	131,3	637,4	4,7
Mf-R3	1b (64)	207,3	281,0	124,1	281,0	5,1
Mf-R4	1b (92)	386,0	233,0	171,0	864,0	7,0

Los monolitos preparados se activaron, haciendo pasar una disolución de Cu(TfO)<sub>2</sub> en MeOH. Para el caso de mini-reactores, el flujo de la disolución metálica dependió de la presión de retorno generada por la columna.

**Tabla 1.11.** Activación de polímeros en en flujo continuo

Reactor	Cu(TfO) <sub>2</sub> (mmol)	MeOH (mL)	flujo (mL/min)	tiempo (h)
Mf-R1	0,52	10	0,10	6
Mf-R3	0,53	10	0,05	6
Mf-R4	0,56	10	0,10	6

Resultados utilizando **DCM** como disolvente de flujo continuo

Se bombea a través del reactor una disolución de [EDA] =0,50M, [estireno] =1,50M y [n-decano] =0,12M en diclorometano (**DCM**). Las primeras medidas se contaron una vez que los rendimientos de reacción se mantenían estables en la corriente de salida.

Resultados para los experimentos de circulación simple, o en un solo paso.

El enantiómero mayoritario para el par *cis* fué el 1*R*,2*S*. El enantiómero mayoritario para el par *trans* fué 1*R*,2*R*. Los tiempos están expresados en minutos, considerando t=0 el momento en el cual la disolución de **EDA** y estireno (**8**) comienza a ser bombeada a través del reactor. La quimioselectividad mide en % la proporción molar de CP en los productos de reacción (incluyendo **DEF** y **DEM**).

Resultados utilizando  $scCO_2$  como disolvente de flujo continuo

La reacción se llevó a cabo a 40°C y 8MPa pasando a través del lecho catalítico un flujo orgánico ([EDA] = 2,05 M, [estireno] = 6,15 M y como estándar [n-decano] = 0,41 M en DCM) mezclado con una corriente de  $CO_2$ , siendo el flujo orgánico un 10% del flujo total.





## Capítulo 2: Síntesis de precursores de carbenos N-heterocíclicos

---



## Capítulo 2: Síntesis de precursores de carbenos N-heterocíclicos

1. Antecedentes.....	129
1.1. Síntesis de precursores de carbenos.....	129
1.1.1. Ciclación mediante la introducción del carbono precarbénico .....	129
1.1.2. Cuaternización de imidazoles sustituidos.....	133
1.2. Ligandos con oxazolinas para la inducción de quiralidad en catálisis asimétrica.....	134
1.2.1. Síntesis de la oxazolina a partir de un nitrilo.....	136
1.2.2. Condensación de imidazol con halo-oxazolina .....	137
2. Resultados y discusión .....	138
2.1. Preparación de precursores de carbeno bidentados derivados de 1- (2-piridil)imidazolio3-sustituidos.....	138
2.2. Preparación de ligandos tridentados NHC-piridinoxazolínicos ( <i>impyox</i> ) .....	146
3. Parte experimental.....	155



## **1. Antecedentes**

### **1.1. Síntesis de precursores de carbenos**

Los precursores de carbenos N-heterocíclicos más utilizados son sales derivadas de imidazol.<sup>[53]</sup> Por ello, en esta Memoria se ha desarrollado especialmente la síntesis de sales de este tipo de precursores de NHC.

La bibliografía describe dos vías principales de acceso a las sales de imidazolio:

- Ciclación mediante introducción del carbono precarbénico.<sup>[108, 112b, 210]</sup>
- Cuaternización de imidazoles N-monosustituidos.<sup>[23, 99a, 211]</sup>

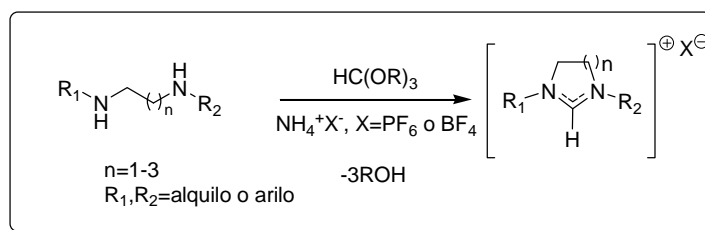
#### ***1.1.1. Ciclación mediante la introducción del carbono precarbénico***

La ciclación mediante introducción del carbono precarbénico es la estrategia sintética más utilizada para la síntesis de sales de imidazolio, ya que conlleva elevados rendimientos, metodologías relativamente sencillas y tolera la presencia de gran variedad de grupos funcionales. Esta vía tiene distintas variantes en función del reactivo utilizado como generador del carbono precarbénico. Así, se utilizan como unidades precarbénicas: trialquilortoformatos de alquilo,<sup>[108, 112b, 210c]</sup> 1,1-Bis(electrófilos)<sup>[212]</sup> y paraformaldehído.<sup>[210a, 210b]</sup> A continuación se describe cada una de estas variantes.

#### **A) Trialquil ortoformiato como unidad precarbénica**

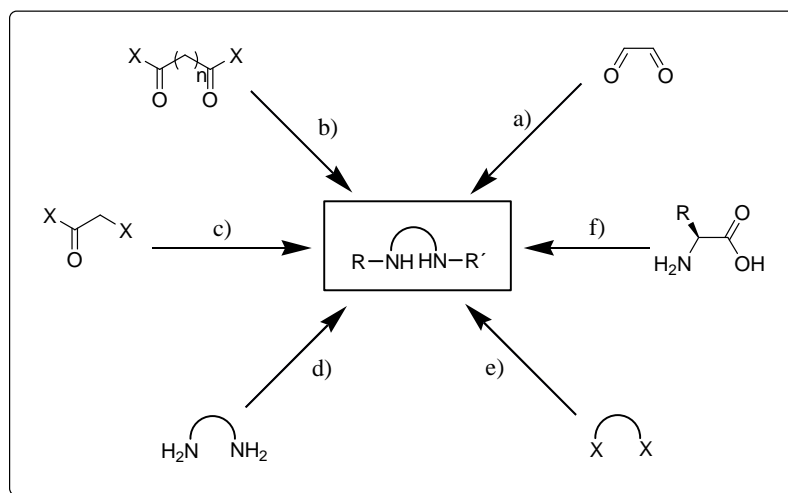
Se ha descrito la síntesis del ciclo de formamidinio a partir de alcanodiaminas N,N'-disustituidas utilizando ortoformiato de trietilo como fuente de protones que catalizan la ciclación y en presencia de sales de amonio que actuarán como contra-anión en la sal resultante. Esta vía proporciona la correspondiente sal de imidazolio con elevados rendimientos y es relativamente sencilla sintéticamente. Por ello, esta reacción constituye habitualmente el paso final en la síntesis de numerosas sales de imidazolio.<sup>[112b]</sup> (**Esquema 2.1**).

**Esquema 2.1.**



La principal complicación de esta vía es la preparación de la diamina de partida necesaria para la obtención de un precursor de NHC específico (sustituyentes en los nitrógenos, presencia de quiralidad). La principales vías de obtención de diaminas sustituidas de partida son:<sup>[213]</sup> a) formación de una bisimina y posterior reducción, b) bisacilación de dos aminas y reducción, c) monoalquilación y monoacilación seguidas de reducción, d) sustitución en una diamina ya existente, e) sustitución de un nucleo bis-electrófilo por aminas, f) preparación a partir de  $\alpha$ -aminoácidos. (**Esquema 2.2**).

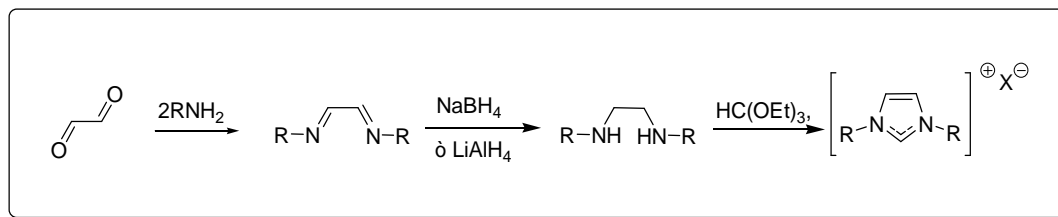
**Esquema 2.2.**



La ruta sintética más utilizada para preparar sales de imidazolio comunes es la ruta a) del **esquema 2.3** que permite la obtención de sales de imidazolio simétricas con gran variedad de sustituyentes en una secuencia de tres pasos.<sup>[214]</sup> En primer lugar se forma una diimina por condensación de una arilamina o alquilamina con glioxal. Seguidamente, la diimina se reduce con borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio para formar la diamina *N, N*-

disustituida. Finalmente se produce la ciclación con ortoformiato de trialquilo conduciendo a la correspondiente sal de imidazolio.<sup>[212b]</sup> (**Esquema 2.3**)

**Esquema 2.3.**

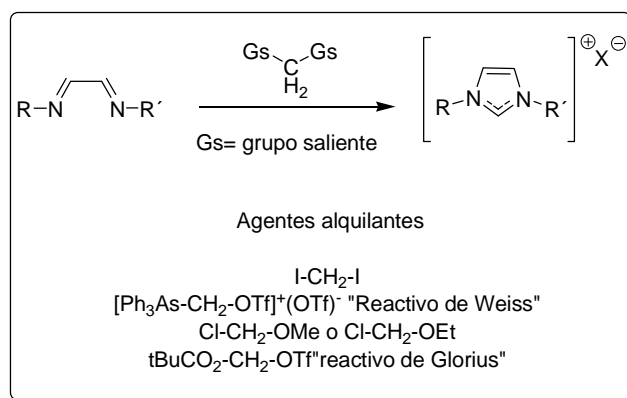


**B) Compuestos tipo 1,1-Bis(electrófilo) como unidad pre-carbénica.**

En esta ruta sintética se utilizan 1,2-diiminas como reactivos de partida que, mediante una doble sustitución nucleófila utilizando como agentes electrófilos compuestos de tipo metileno con dos grupos salientes, conducen a las correspondientes sales de imidazolio (**esquema 2.4**). Entre los agentes alquilantes más comúnmente empleados cabe destacar: yoduro de metileno,<sup>[212a, 215]</sup>  $[\text{Ph}_3\text{As}-\text{CH}_2-\text{OTf}]^+(\text{TfO}^-)$  (reactivo de Weiss),<sup>[212c]</sup> éteres cloro metílicos<sup>[212b]</sup> y clorometilpivalato (Reactivo de Glorius).<sup>[212d]</sup> Los primeros ejemplos de esta metodología empleaban yoduro de metileno como reactivo bis(electrófilo) pero quedó relegado por su baja aplicabilidad.<sup>[215]</sup> La utilización del reactivo de Weiss condujo a rendimientos más elevados que el yoduro de metileno aunque el uso de un derivado de arsénico implica la presencia de reactivos tóxicos.<sup>[216]</sup> Posteriormente, se han utilizado como reactivos bis(electrófilos) éteres clorometílicos que son especialmente útiles para la preparación de sales de imidazolio muy impedidas estéricamente y altamente sustituidas.<sup>[217]</sup> No obstante, dichos reactivos resultan inapropiados para la síntesis de sales de imidazolio con grupos oxazolina porque en el medio de reacción se generan aniones haluro capaces de abrir el anillo de oxazolina.<sup>[217]</sup> Mediante la utilización del reactivo de Glorius se diseñó una vía de preparación de sales de imidazolio con funcionalidades de tipo oxazolina.<sup>[212d]</sup> La utilización de cloro-

metil-pivalato es un método muy versátil, que se aplica a la síntesis de sales de imidazolio clásicas a partir de las correspondientes 1,2-diiminas.<sup>[218]</sup>

#### Esquema 2.4.



#### C) Síntesis utilizando Paraformaldehído como unidad precarbénica.

La preparación de sales de imidazolio por esta vía se realiza mediante el tratamiento de las 1,2-diiminas de partida con paraformaldehído en presencia de 1 equivalente de ácido (HCl).

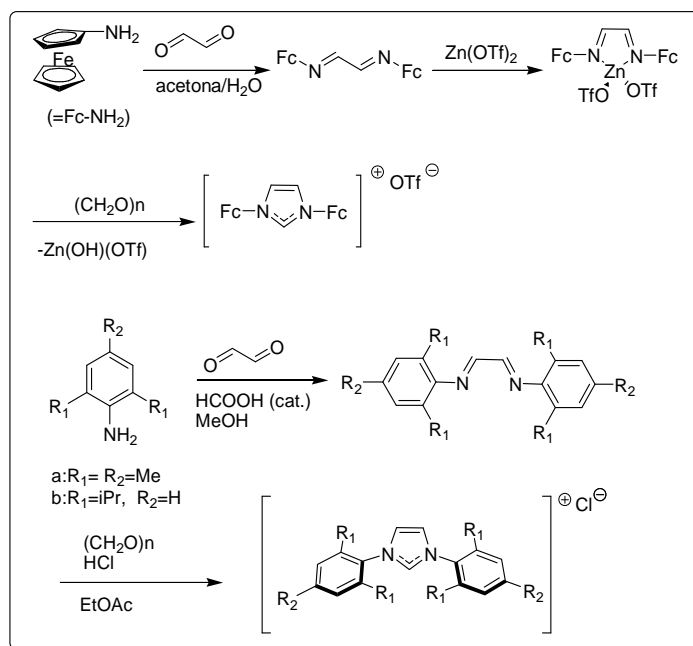
El primer ejemplo descrito de esta metodología corresponde a la preparación de precursores NHC sustituidos con grupos ferrocenilo mediante la condensación de N-N'-diarilazabutadieno con paraformaldehído. La diimina de partida se preparó mediante condensación de aminoferroceno con glioxal con un rendimiento del 95%. Posteriormente, la correspondiente sal se obtuvo mediante tratamiento de N,N'-diferrocenil-1,4-diaza-butadieno con un ácido de Lewis fuerte (Zn(OTf)<sub>2</sub>) y posterior ciclación con paraformaldehído.<sup>[210a]</sup> (esquema 2.5).

Esta vía permite asimismo obtener eficientemente otras sales de imidazol simétricas como IMes ·HCl (esquema 2.5) e IPr ·HCl (esquema 2.5). Para ello se empleó como producto de partida la anilina sustituida correspondiente y se trató con glioxal en presencia de cantidades catalíticas de ácido obteniéndose la correspondiente 1,2-diimina N,N-disustituida. A continuación, dicha diimina se hizo reaccionar con paraformaldehído y HCl concentrado, obteniéndose los



correspondientes cloruros de imidazolio que precipitan durante el transcurso de la reacción facilitando el proceso de purificación.<sup>[210b]</sup>

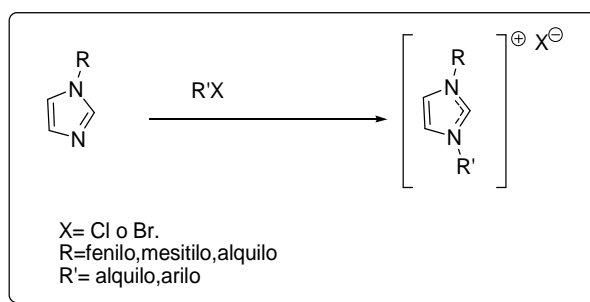
### Esquema 2.5



#### 1.1.2. Cuaternización de imidazoles sustituidos

Dado el carácter nucleófilo de los átomos de nitrógeno del imidazol, la cuaternización de imidazoles 1-sustituidos con grupos arilo o alquilo mediante reacción con los correspondiente halogenuros de arilo, como 2-bromopiridina, o arilo es un método más asequible desde un punto de vista sintético para la obtención de ligandos NHC asimétricos (**esquema 2.6**). Existen ejemplos de esta metodología empleando tanto disolventes polares próticos, (metanol y etanol) como polares apróticos (1,4-dioxano y xileno).<sup>[23, 211]</sup> Alternativamente, se ha descrito la cuaternización de imidazoles impedidos estéricamente mediante reacción directa con el agente alquilante en ausencia de disolvente.<sup>[99a]</sup>

### Esquema 2.6.



Como se ha comentado en la Introducción, es difícil aislar y almacenar carbenos libres por su tendencia a dimerizar.<sup>[69]</sup> Por ello, se sintetizan habitualmente las correspondientes sales de imidazolio cuaternarias como precursores de carbenos. La preparación de los carbenos se realiza mediante desprotonación de dichas sales utilizando distintas bases (KHMDs, NaH...)<sup>[219]</sup> Esta cuestión se aborda en mayor profundidad en el Capítulo 3 donde se recoge la preparación de complejos M-(NHC).

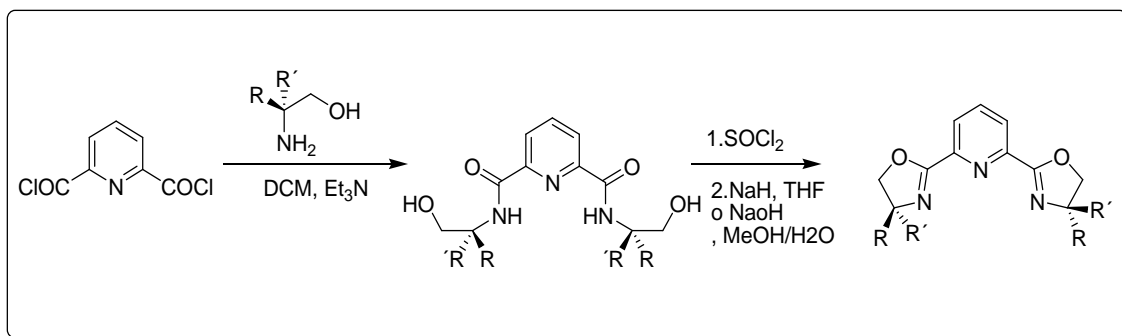
#### 1.2. Ligandos con oxazolininas para la inducción de quiralidad en catálisis asimétrica

Como se ha comentado en la Introducción, una estrategia para introducir quiralidad en los NHC es el uso de sistemas oxazolínicos ya que, debido a su rigidez y cuasiplanaridad, así como a su accesibilidad, se utilizan ampliamente como ligandos quirales.<sup>[37b, 220]</sup>

En el grupo de investigación *DSEO* se ha trabajado previamente con oxazolininas para la inducción de quiralidad en la síntesis de ligandos de tipo piridinioxazolínico y piridinbisoxazolínico así como en su inmovilización en diversos soportes<sup>[1-2, 49, 202]</sup> obteniéndose excelentes resultados. Las vías clásicas de síntesis de estos ligandos se basan en la condensación de un amino alcohol quiral con cloruro de dipiconilo obteniéndose la correspondiente (bis)hidroxiamida, a partir de la cual se obtiene el anillo de oxazolina. Una de las metodologías clásicas más utilizadas para la síntesis de piridinioxazolininas es la llamada vía de Nishiyama<sup>[43, 201, 221]</sup> que consiste en la activación de los grupos hidroxilo, de la correspondiente (bis)hidroxiamida, mediante reacción con

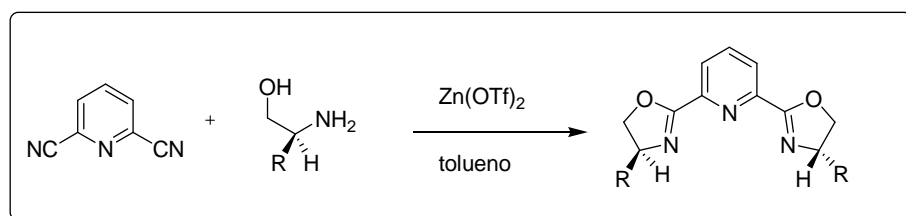
cloruro de tionilo, ácido metanosulfónico o cloruro de tosilo. El posterior tratamiento con medio básico (triethylamina, hidruro sódico o hidróxido sódico) proporciona la correspondiente oxazolina (**esquema 2.7**).

**Esquema 2.7.**



Posteriormente, se ha desarrollado la síntesis de éstos ligandos en un solo paso partiendo de piridincarbonitrilos. La mayoría de métodos de obtención de oxazolina a partir de nitrilos se basan en el tratamiento de la correspondiente cianopiridina con un aminoalcohol quiral en presencia de una sal metálica como catalizador.<sup>[194f, 222]</sup> El principal inconveniente de este método es la utilización de exceso de aminoalcohol necesario para completar la reacción además de la necesidad de purificar el producto de reacción mediante cromatografía flash. El grupo de investigación desarrolló un nuevo método “one pot” para la síntesis de ligandos pybox a partir de piridina-2,6-dicarbonitrilo.<sup>[202]</sup> Este método, en el que se utiliza  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  como catalizador tan solo precisa la utilización de 1 equivalente de aminoalcohol que rinde tras tratamiento acuoso de la mezcla de reacción, sin necesidad de columna cromatográfica, la correspondiente oxazolina (**esquema 2.8**).

**Esquema 2.8.**

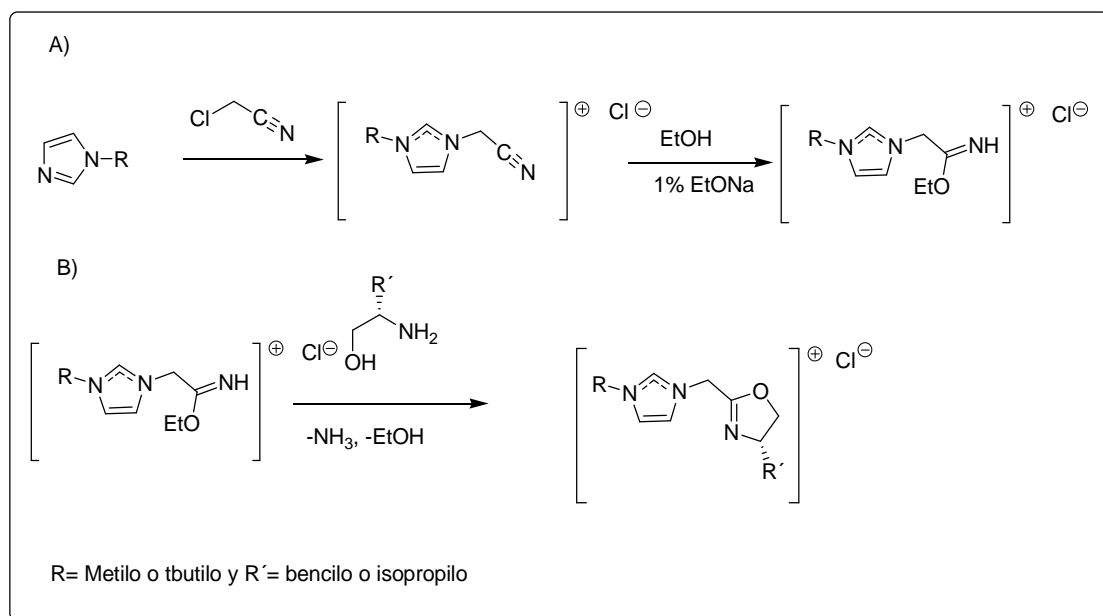


Sin embargo, los ejemplos de ligandos NHC-oxazolina quirales no son abundantes y mayoritariamente se han descrito formando parte de ligandos bidentados. Las principales vías de síntesis de dichos ligandos son:

### 1.2.1. Síntesis de la oxazolina a partir de un nitrilo

En 1998, Herrmann describió la síntesis del primer ligando mixto NHC-oxazolina quiral.<sup>[113]</sup> En este ligando bidentado, el anillo de oxazolina se encuentra unido al imidazol por su posición 2 a través de un puente metileno (**esquema 2.9**). La síntesis de la sal de imidazol, sustituida con oxazolina, se efectuó a partir de los correspondientes 1-alkilimidazoles en tres pasos consecutivos sin aislar los intermedios. En primer lugar, se trató el alquilimidazol con cloroacetonitrilo para obtener cloruro de cianometilimidazolio, que posteriormente se trató con etanol en medio básico para obtener el correspondiente carboximidato de etilo (**esquema 2.9 A**).<sup>[223]</sup> Finalmente, los correspondientes carboximidatos fueron tratados con aminoalcoholes quirales en presencia de medio ácido, rindiendo los correspondientes ligandos NHC-heterocíclicos quirales (**esquema 2.9 B**).

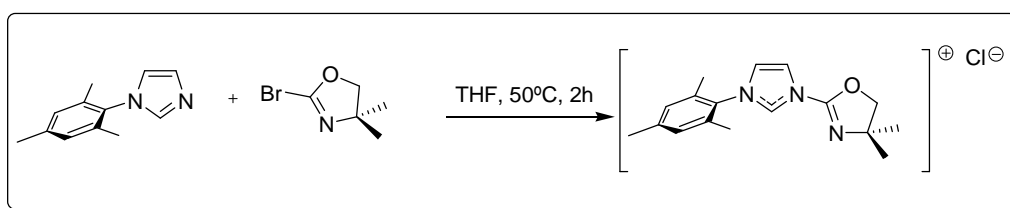
**Esquema 2.9.**



### 1.2.2 Condensación de imidazol con halo-oxazolina

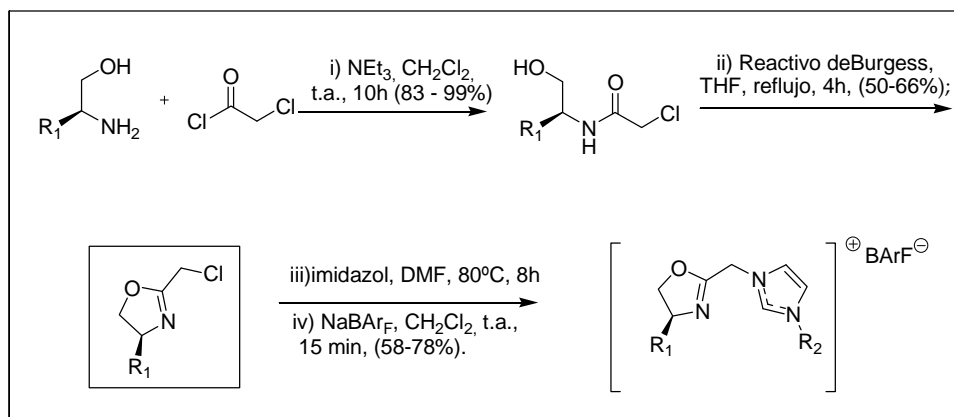
Como alternativa a la síntesis de la oxazolina sobre imidazol, se ha descrito la síntesis de precursores carbénicos quirales mediante acoplamiento directo de oxazolinas 2-bromosustituidas<sup>[114e, 122]</sup> con imidazoles monosustituídos, mediante reacción de 1-mesitilimidazol con 2-bromo-4,4-dimetiloxazolina (**esquema 2.10**). A diferencia del caso anterior, en este caso se obtienen ligandos mixtos NHC -oxazolina en el que no hay un puente metilénico entre el grupo imidazol y la oxazolina.

**Esquema 2.10.**



Asimismo, se ha descrito la síntesis de ligandos mixtos NHC-oxazolina mediante condensación de un imidazol N-sustituído y una clorometiloxazolina.<sup>[117]</sup> Ésta es obtenida mediante condensación de cloruro de ácido cloroacético con (*S*)-*tert*-leucinol o (*S*)-valinol, seguido por la formación del ciclo mediante tratamiento con el reactivo de Burgess de la correspondiente hidroxiamida. Las clorometiloxazolinas pueden reaccionar con gran variedad de imidazoles, disponibles comercialmente<sup>[224]</sup> o sintetizados previamente<sup>[225]</sup> (**esquema 2.11**).

**Esquema 2.11.**



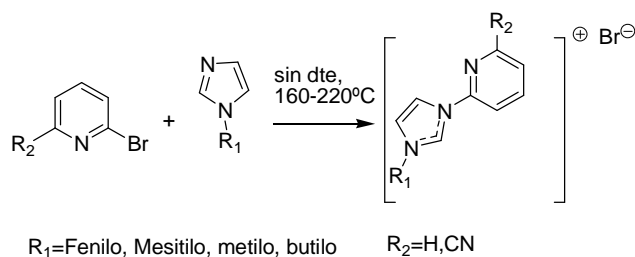
## **2. Resultados y discusión**

En esta Memoria se han preparado precursores de ligandos bidentados y tridentados derivados de NHC-piridina. Hasta la fecha, ya se conocían los ligandos bidentados preparados<sup>[226]</sup> aunque hemos optimizado su obtención y hemos elaborado una pequeña batería de precursores de carbenos bidentados derivados de 1-(2-piridil)imidazolio con diferentes N-sustituyentes en la posición tres del imidazol. Adicionalmente, se han preparado ligandos tridentados quirales derivados de un sistema imidazol-piridina-oxazolina (*impyox*) de los cuales no hay referencia en la actualidad salvo nuestros propios trabajos.

### **2.1. Preparación de precursores de carbeno bidentados derivados de 1-(2-piridil)imidazolio3-substituidos**

Se planteó la síntesis de sales de imidazolio con una N-sustitución piridínica y otra N-sustitución con diferentes grupos (fenilo, mesitilo, butilo y metilo), que introdujeran diferencias en el anillo de imidazol en cuanto a impedimento estérico y densidad electrónica. Adicionalmente, se preparó la serie de precursores con un grupo atractor de densidad electrónica, como el nitrilo, en la posición seis de la piridina para disminuir su carácter dador en los posteriores complejos metálicos con la intención de mejorar la actividad catalítica de estos actuando como electrófilos. Así, se llevó a cabo la síntesis de sales de imidazolio de ambas series mediante cuaternización de imidazoles N-sustituidos con 2-bromopiridina y 2-bromo-6-piridincarbonitrilo respectivamente (**tabla 2.1**).

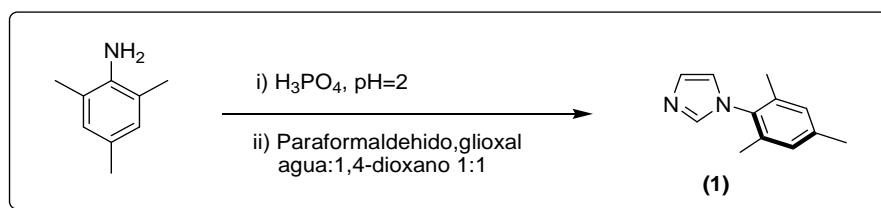
Tabla 2.1.



Letra (bidentados)	N°(R <sub>1</sub> )	letra(R <sub>2</sub> )	Anión
b	1(fenilo)	a (H)	Br
b	1(fenilo)	a (H)	Cl
b	2(mesitilo)	a (H)	Br
b	3(metilo)	a (H)	Br
b	4(butilo)	a (H)	Br
b	1(fenilo)	b (CN)	Br
b	2 (mesitilo)	b (CN)	Br
b	3(metilo)	b (CN)	Br
b	4(butilo)	b (CN)	Br

Los imidazoles *N*-sustituídos utilizados como productos de partida son comerciales, excepto en el caso del 1- mesitilimidazol que se obtuvo a partir de 1,3,5-trimetilanilina mediante tratamiento con cloruro amónico, paraformaldehído y glioxal en una mezcla agua: 1,4-dioxano (1:1) rindiendo el 15% (**esquema 2.12**).<sup>[225b]</sup> Los rendimientos descritos para esta reacción llegan a valores del 40%, pero en ningún caso se consiguió alcanzarlos. Adicionalmente, se ensayó otro método pero no se consiguió obtener el producto deseado.<sup>[227]</sup>

Esquema 2.12.



Se plantearon dos vías de cuaternización atendiendo a los métodos más utilizados en la bibliografía.<sup>[23, 211]</sup> Por un lado se intentó llevar a cabo la síntesis utilizando xileno como disolvente, para facilitar la purificación suponiendo la

precipitación de la sal de imidazolio correspondiente en el medio de reacción. Este método fue descrito por Crabtree <sup>[23]</sup> para la síntesis de sales de imidazolio mediante sustitución de 2-cloropirimidina e imidazoles 1-sustituídos. En el caso de la sustitución en 2-bromopiridina, menos activada que la 2-cloropirimidina, quedó de manifiesto la necesidad de aumentar la temperatura por encima de los 140°C, dado que a tiempos largos de reacción (superiores a 96 horas) no se observó sustitución. Se optó, por lo tanto, por efectuar la preparación de sales de imidazolio sin disolvente a elevadas temperaturas, mediante purificación por disolución en metanol y posterior precipitación del producto puro mediante adición de éter etílico.

Se optimizó, en primer lugar, la síntesis de bromuro de 1-(2-piridil)-3-(fenil)imidazolio (**b1a-Br**) empleando diferentes relaciones de reactivos a diferentes temperaturas. A temperaturas superiores a 200°C se obtuvo un rendimiento del 73%. La presencia de un exceso de 2-bromopiridina no mejoró el rendimiento de reacción ya que dificulta el tratamiento de la reacción. Así, el factor más relevante fue la temperatura de reacción (**tabla 2.2**).

**Tabla 2.2.** Optimización de las condiciones de síntesis de Bromuro de 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio.

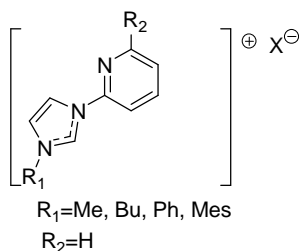
2-Brpy: 1-fenilimidazol	T (°C)	Rdto%
1,15	160	14
2	220	60
1,1	220	73

Una vez optimizada la síntesis de 3-(fenil)-1-(2-piridil)-imidazolio **b1a-Br** se ensayó la síntesis de bromuro de 1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **b2a-Br**.<sup>[99a]</sup> Se obtuvo la sal del mesitil derivado con un rendimiento del 70 % utilizando los reactivos en cantidades estequiométricas y calentando a 160°C sin disolvente (para la síntesis de **b2a-Br** no son necesarias temperaturas tan elevadas como para la síntesis de **b1a-Br**). (**Tabla 2.3**).



En cambio, la preparación de sales de alquilimidazolio ha resultado difícil y su purificación es más complicada que en los casos anteriores. Al tratarse, en esencia, de un líquido iónico, la aparición de subproductos en la mezcla de reacción dificulta aún más su purificación. Así, se ensayó la síntesis de bromuro de 1-(2-piridil)-3-(butil)imidazolio **b4a-Br** mediante cuaternización de 1-butilimidazol con 2-bromopiridina calentando a 140°C y utilizando xileno como disolvente para facilitar la precipitación del producto en el medio de reacción, pero tras varios días no se observó reacción.<sup>[23]</sup> Posteriormente, motivados por la idea de disminuir el tiempo de reacción se llevó a cabo la síntesis sin disolvente mediante calefacción con microondas a temperaturas de entre 140-180 °C obteniéndose mezclas de productos de reacción que no pudieron ser resueltas.<sup>[228]</sup> Finalmente se obtuvo **b4a-Br** mediante calentamiento convencional a 160°C sin disolvente pero siempre con rendimientos moderados (56%) (**tabla 2.3**). La preparación de la correspondiente sal de imidazolio a partir de 1-metilimidazol **b3a-Br** resultó en una mezcla que no pudo resolverse y, **b3a-Br** no pudo ser aislado.

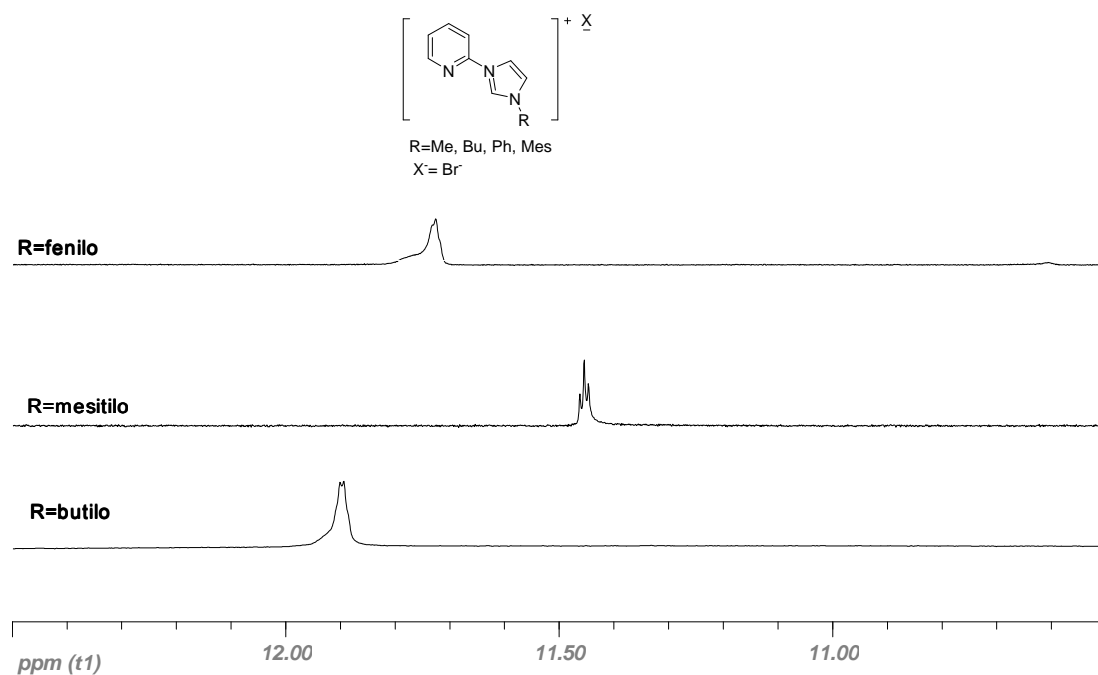
**Tabla 2.3.** Rendimientos en la síntesis de sales de imidazolio a partir de 2-bromopiridina.



R	Rdto (%)	Ligando
Mes	70	b2a-Br
Ph	73	b1a-Br
Me	----	b3a-Br
Bu	56	b4a-Br

En todos los casos la formación de las sales de imidazolio se evidencia mediante el desplazamiento de la señal en  $^1\text{H}$ -RMN del protón precarbénico ( $\text{H}_2$ ) del imidazol a campos bajos ( $\delta = 11\text{-}12$  ppm), lo que indica que la acidez de dicho átomo de hidrógeno es relativamente elevada (**figura 2.1**). En cambio, en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN no se observaron diferencias significativas. La formación de las distintas sales de imidazolio se determinó adicionalmente mediante análisis de masas ESI obteniéndose como únicos picos los correspondientes iones pseudomoleculares ( $\text{M}^+$ ) (222,1132 u.m.a (**b1a** $^+$ ) 264,1621 u.m.a (**b2a** $^+$ ) y 202,1435 u.m.a. (**b4a** $^+$ )).

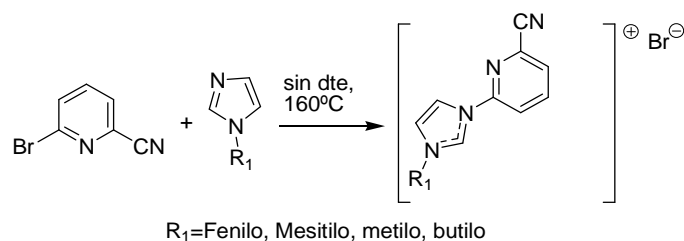
**Figura 2.1.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de las sales de imidazolio **b2a-Br**, **b1a-Br** y **b4a-Br**.



La síntesis de sales de imidazolio a partir de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo se efectuó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, aunque en este caso no fueron necesarias temperaturas tan elevadas, ya que la 6-bromopiridina-2-carbonitrilo está más activada para la reacción de sustitución nucleófila aromática. Así, la síntesis de dichas sales se llevó a cabo a  $160^\circ\text{C}$ , obteniéndose rendimientos moderados-altos (60-70%). En esta serie sí que fue posible la obtención de la correspondiente sal de metilimidazol, bromuro de 1-

(6-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazolio (**b3b-Br**) con un rendimiento del 53% (tabla 2.4).

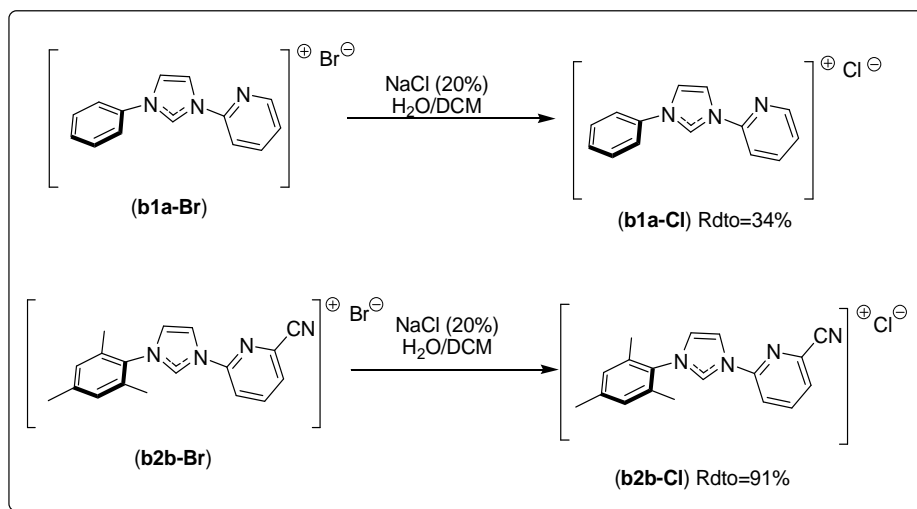
**Tabla 2.4.** Rendimientos obtenidos en la síntesis de sales de imidazolio a partir de 2-bromo-6-cianopiridina.



Compuesto	R1	Rdto (%)
b1b-Br	Ph	30
b2b-Br	Mes	59
b3b-Br	Me	53
b4b-Br	Bu	80

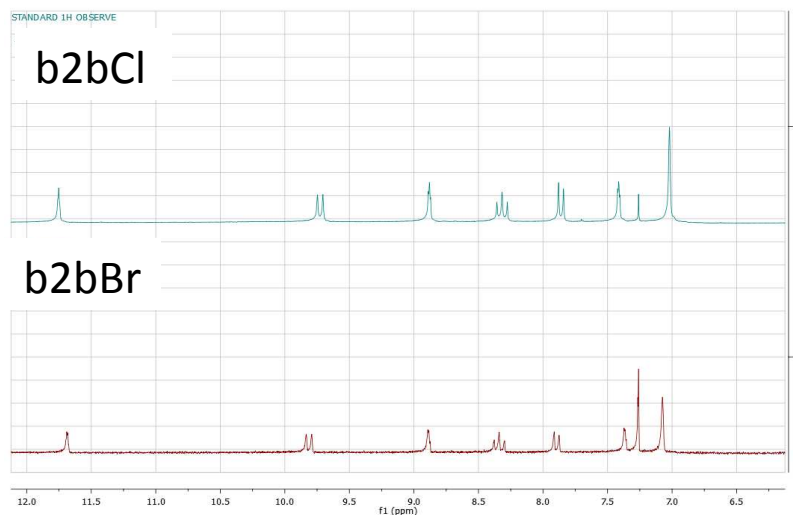
Finalmente, se efectuó el intercambio del anión bromuro por el anión cloruro para llevar a cabo la síntesis de complejos metálicos, como se discutirá más adelante. Para ello se hizo reaccionar bromuro de 1-(2-piridil)-3-(fenil)imidazolio (**b1a-Br**) con una disolución de NaCl al 20% en condiciones bifásicas (DCM: H<sub>2</sub>O) rindiendo cloruro de 1-(2-piridil)-3-(fenil)imidazolio (**b1a-Cl**) al 34%. Adicionalmente, se realizó el mismo proceso partiendo de **b2b-Br** rindiendo **b2b-Cl** al 91% (esquema 2.13). El menor rendimiento en el intercambio aniónico que condujo a **b1a-Cl** se debe a su mayor solubilidad en la fase acuosa, lo que dificulta su extracción del medio de reacción.

Esquema 2.13.



Se determinó el intercambio aniónico de bromuro por cloruro en las sales de imidazolio mediante análisis elemental CHN. Además, como cabía esperar, el H del imidazol se desplaza a campo bajo en el espectro de  $^1H$ -RMN en  $CDCl_3$  (de 11,88 ppm a 12,14 ppm a partir de **b1a-Br** y de 11,68 ppm a 11,75 ppm a partir de **b2b-Br**) (figura 2.2).

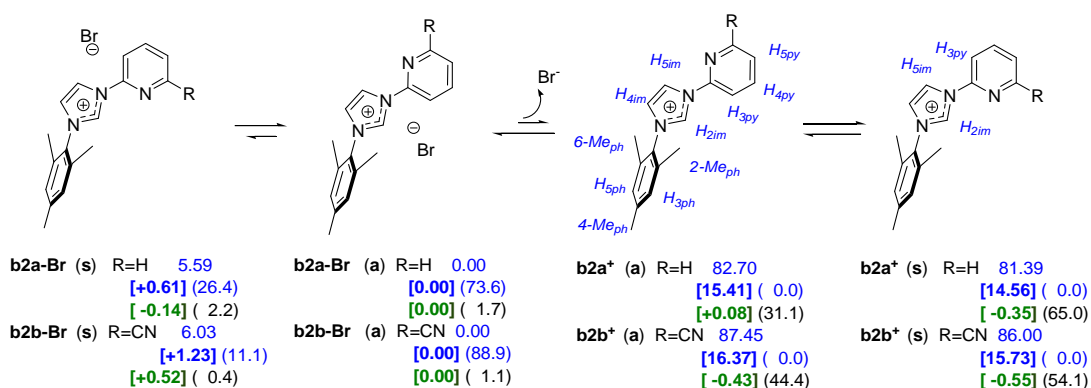
Figura 2.2. Espectro  $^1H$ -RMN de **b2b-Br** y **b2b-Cl**



Las sales de imidazolio con bromuro como contraión dieron espectros de  $^1H$ -RMN en disolución de  $DMSO-d_6$  que mostraron unos desplazamientos para  $H_{2im}$  de 10,3-10,4 ppm y de 8,1-8,4 ppm para  $H_{3py}$ , mostrando un menor desplazamiento a los observados en  $CDCl_3$  para los mismos átomos de

hidrógeno. Este hecho sugiere la posición del contra-anión bromuro cercana a  $H_{2im}$  y  $H_{3py}$  formando un par iónico en disolución en  $CDCl_3$ . Esta hipótesis está de acuerdo con los cálculos DFT incluyendo efecto disolvente (**esquema 2.14**), que predicen para **b2a-Br** y su 6-ciano derivado **b2b-Br** los pares iónicos como estructuras más estables en disolución de  $CDCl_3$ , principalmente como conformeros *anti* (a). Igualmente predicen iones prácticamente disociados en disolución de  $DMSO-d_6$  ( $Br^- + b2a^+$  o  $b2b^+$ ).

**Esquema 2.14.** Diferencias en la Energía libre de Gibbs ( $\Delta\Delta G$  en Kcal/mol) entre especies y conformeros en fase gas (B2PLYP-D/6-31G\*\*//mPW1PW91/6-31G\*) y en cloroformo (números entre corchetes) o en DMSO (números verdes entre corchetes) incluyendo energías de solvatación SMD mPW1PW91/6-31G\*. Entre paréntesis figura el % de población para disoluciones 0,05 M. Los ángulos diedros en fase gas:  $C_{2im}-C_{3py}$ : **b2a** (a)  $170,6^\circ$ , (s)  $0,0^\circ$ ; **b2a<sup>+</sup>** (a)  $165,9^\circ$ , (s)  $8,1^\circ$ .  $C_{2im}-C_{2ph}$ : **b2a** (a)  $71,3^\circ$ , (s)  $89,6^\circ$ ; **b2a<sup>+</sup>** (a)  $90,3^\circ$ , (s)  $89,7^\circ$



Los experimentos NOESY mostraron interacciones dipolares de los sustituyentes de 2,6-Me<sub>ph</sub> con los  $H_{3,5ph}$ ,  $H_{4im}$  y  $H_{2im}$ , cuya intensidad estaba de acuerdo con su distancia, como cabría esperar. De forma similar, las intensidades de las señales que muestran las interacciones NOE  $H_{3py}$  vs.  $H_{5im}/H_{2im}$  estarían relacionadas con su distancia y con el equilibrio conformacional de los anillos piridina-imidazol. Así, la intensidad relativa de la señal NOE en  $DMSO-d_6$  de las interacciones dipolares entre  $H_{3py}$  y  $H_{5im}$  vs.  $H_{3py}$

y H2<sub>im</sub> (intensidad relativa, r.i., 1,14:1 en **b2a-Br**) esta de acuerdo con una ligera preferencia por el conformero *syn***b2a**<sup>+</sup>(s) sobre el conformero *anti***b2a**<sup>+</sup> (**a**). Esta relación disminuye hasta 0,95:1 para los ciano derivados **b2b**<sup>+</sup>, reflejando una población prácticamente igual de los cationes *syn/anti* de **b2b**<sup>+</sup>. En cambio, las intensidades NOE relativas para las interacciones H3<sub>py</sub> vs. H5<sub>im</sub>/H2<sub>im</sub> en disolución 0,05 M de CDCl<sub>3</sub> (r.i.: 1:6,63 en **b2a-Br**; 1:2,63 en **b2b-Br**) indicaron una clara preferencia por el par iónico *anti* de **b2a-Br** (**a**) y **b2b-Br** (**a**) sobre el conformero *syn*. Como se muestra en el **Esquema 2.14**, las poblaciones conformacionales predichas mediante cálculos B2PLYP-D fueron muy similares a las resultantes de los experimentos NOESY.

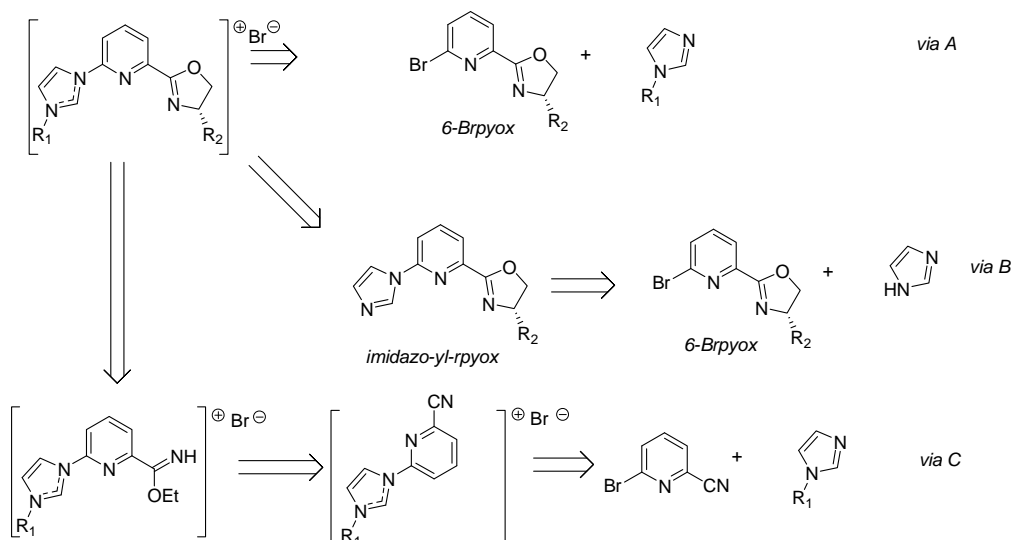
Los datos anteriores ponen de manifiesto que la posición relativa de los anillos de la piridina y el imidazol en las sales de imidazolio se observa una gran dependencia del contraión y de la permitividad del disolvente, siendo mayoritario el conformero *anti* en disolventes de baja permitividad y observándose una distribución de la población conformacional cercana al 50:50 *syn/anti* en disolventes de elevada permitividad o en presencia de contraiones de baja basicidad. Así, proponemos abandonar la tendencia a representar las sales de 1-(2-piridil)imidazolio sustituidas en la posición 3 del imidazol<sup>[99a, 226, 229]</sup> como sus conformeros *syn*.

## 2.2. Preparación de ligandos tridentados NHC-piridinooxazolínicos (*impyox*)

El análisis retrosintético nos llevó a proponer tres vías potenciales para preparar precursores de NHC denominados NHC-piridinooxazolínicos (*impyox*). La primera de ellas consiste en la sustitución de un átomo de bromo en 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina (**6-Brpyox**) por imidazoles N-sustituidos (**esquema 2.15, Vía A**).<sup>[15]</sup> La segunda ruta sintética consiste en el desplazamiento de un átomo de bromo por imidazol y la posterior cuaternización del *impyox* (**esquema 2.15, Vía B**) lo que también permitiría tanto la inmovilización de ligandos mixtos NHC –piridinooxazolínicos

mediante anclaje como la síntesis de monómeros adecuados para su co-polymerización. Finalmente, la tercera vía consiste en un método adaptado de la vía imidatos descrita por Hermann<sup>[113]</sup> y Pfaltz<sup>[117]</sup> a partir del carbonitrilo (esquema 2.15, Vía C).

Esquema 2.15.



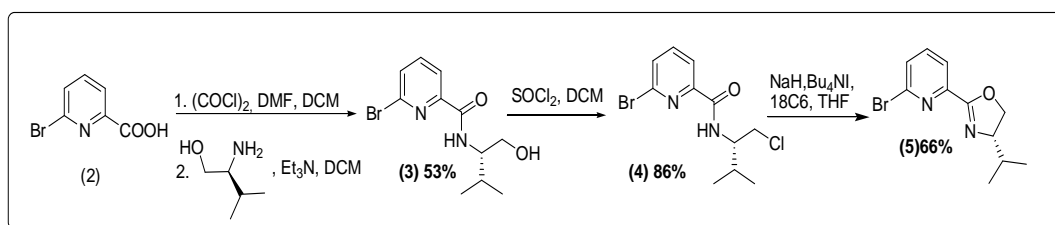
#### A. Introducción del imidazol 1-sustituido en una *pyox*

Se ensayó como vía de síntesis de los ligandos *Impyox* la cuaternización a partir de imidazoles 1-*N*-sustituidos con 6-*Brpyox*. Para ello fue necesario desarrollar la síntesis de ligandos tipo piridinoxazolinico en primer lugar, basándonos en la experiencia previa del grupo. Hemos aplicado dos métodos:

**Método de Nishiyama:**<sup>[38]</sup> este método consta de 5 pasos. Se obtiene en primer lugar el cloruro de ácido a partir de ácido 2-bromopicolínico **2** mediante tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF en diclorometano. Posteriormente se lleva a cabo la condensación con (S)-valinol en presencia de trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente. Se obtiene la hidroxiamida **3** con un 53% de rendimiento. Dicha hidroxiamida se trata con cloruro de tionilo en tolueno a reflujo obteniéndose la cloroamida **4** con un 86% de rendimiento. Finalmente se da la ciclación de la cloroamida en presencia de NaH, Bu<sub>4</sub>NI, 18C6 en THF con un rendimiento del 66% en la

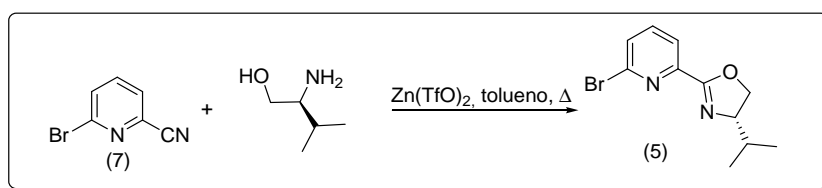
obtención de 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina **5**, siendo el rendimiento global del proceso del 35% a partir del ácido 6-bromopicolínico (**esquema 2.16**).

**Esquema 2.16.**



**Método de formación de oxazolina a partir de nitrilo catalizado por  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ :** La síntesis de ligandos piridinooxazolínicos por esta vía parte de cianopiridinas, de forma que a partir del grupo nitrilo se forma la oxazolina correspondiente por condensación con el aminoalcohol correspondiente. El anillo de oxazolina se forma en un solo paso a partir de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo y (S)-valinol en presencia de sales metálicas. El principal inconveniente de este método es el exceso de amino alcohol necesario para completar la reacción. En el grupo se desarrolló un nuevo método de síntesis a partir de **7**. En este método se utiliza 1 equivalente de (S)-valinol y  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  en cantidades estequiométricas obteniéndose 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina **5** (**esquema 2.17**).

**Esquema 2.17.**



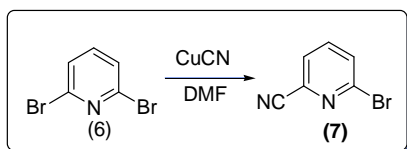
La síntesis de la correspondiente cianopiridina de partida es, en muchos casos, el paso limitante de esta vía sintética ya que en general se utilizan protocolos convencionales bastante laboriosos, con tiempos de reacción muy largos y cuya escalabilidad está muy limitada.<sup>[194d, 194e]</sup> En el proceso publicado, se llevó a cabo la oxidación de las correspondientes piridinas mediante



tratamiento con ácido 3-cloroperbenzóico (mCPBA) en diclorometano a temperatura ambiente durante 24h. Posteriormente se trata el óxido formado con cloruro de dimetilcarbamil y cianotrimetilsilano en diclorometano a temperatura ambiente durante 6 días.

Se ha desarrollado, en el seno del grupo de investigación<sup>[204]</sup> un nuevo método para la síntesis de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo<sup>7</sup> a partir de 2,6-dibromopiridina **6**, mediante calentamiento por microondas, en el cual el tiempo de reacción queda reducido a 45 minutos. La reacción se lleva a cabo mediante tratamiento de 2,6-dibromopiridina con CuCN, en proporción (3:1) en DMF a 140°C. Se obtiene 6-bromo-2-piridincarbonitrilo con rendimientos en torno al 60% tras purificación mediante cromatografía flash, donde se recupera el exceso de 2,6-dibromopiridina introducido en la reacción (**esquema 2.18**).

**Esquema 2.18.**



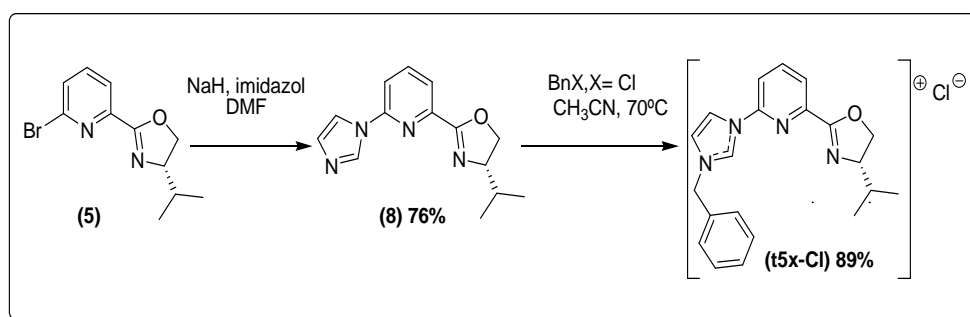
Sin embargo, la vía A propuesta en el esquema 2.15 fracasó pues no se pudieron obtener los productos de cuaternización deseados en la posterior condensación de los imidazoles 1-sustituidos con 6-Brpyox en diferentes proporciones y a temperaturas elevadas ( $T > 160^{\circ}\text{C}$ ).

#### B. Cuaternización del sistema imidazol-piridina-oxazolina

Dado que la preparación de ligandos *impyox* mediante cuaternización de imidazoles 1-sustituidos con 6-Brpyox no dió resultado se ensayó como método alternativo la sustitución del átomo de bromo de la 6-Brpyox con imidazol en medio básico, obteniéndose 2-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)-6-imidazolilpiridina **8**, intermedio que posteriormente se alquiló para formar la sal de imidazolio correspondiente. El *impyox* **8** se obtuvo con un rendimiento del 76% mediante sustitución de imidazol en 6-bromo-2-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridina **5** en presencia de NaH en DMF.<sup>[230]</sup> La

alquilación de *impyox* **8** se llevó a cabo mediante tratamiento con cloruro de bencilo sin disolvente a 100°C, en un método análogo a la síntesis de sales de imidazolio solo que en condiciones más suaves. Se obtuvo de este modo el cloruro de 1-[6-((4*S*)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-bencilimidazolio **t5x-Cl** con un 89% de rendimiento tras un lavado con acetato de etilo de la mezcla de reacción (**esquema 2.19**). Estas condiciones de síntesis se intentaron reproducir empleando bromuro de butilo como agente alquilante pero se obtuvieron mezclas que no pudieron resolverse.

**Esquema 2.19.**



### C. Síntesis de ligandos NHC-piridinooxazolinicos vía imidoéster

El grupo mesitilo ha sido uno de los más empleados en el diseño de ligandos carbenoides utilizados en la preparación de catalizadores metálicos, por ello en esta Memoria sintetizaremos los precursores de carbeno tridentados *impyox* con el grupo mesitilo como sustituyente en el imidazol. Sin embargo, se ha comprobado que la vía A no resultó exitosa y la vía B no permite la obtención de imidazoles 3-arilsustituídos.

En la vía C se plantea la preparación del grupo oxazolina a partir del nitrilo en posición 6 de la piridina en la sal bromuro de 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **b2b-Br** mediante una adaptación del método utilizado por Herrmann para la preparación de oxazolina.<sup>[113]</sup> La reacción de **b2b-Br** con etanol en medio básico condujo al correspondiente carboximidato de etilo **b2c-Br**. Se optimizaron tanto la base empleada como la proporción de la misma. Así, se observó que aunque la bibliografía describe que el

carboximidato puede obtenerse con un 10% de base, empleando la cantidad estequiométrica de etóxido sódico se obtuvo el correspondiente carboximidato **b2c-Br** cuantitativamente. Sin embargo, proporciones menores de etóxido sódico ralentizaron la reacción y otras bases como hidruro sódico dieron peores resultados.

Finalmente, se hizo reaccionar el imidoéster con diversos aminoalcoholes en presencia de HCl (1M en éter etílico) al 20% en acetonitrilo a reflujo. La elección del disolvente es crucial, ya que la alta permitividad el acetonitrilo solubiliza los carboximidatos y conlleva mejores rendimientos que otros, como el THF. Así, se obtuvieron los correspondientes precursores de carbenos quirales con isopropilo **t2x-Br**, *tert*-butilo **t2z-Br** e indenilo **t2y-Br** como sustituyentes en la oxazolina con rendimientos en torno al 70% (**esquema 2.20**). La elección de los sustituyentes en la oxazolina se hizo de forma que fuera posible la comparación de la actividad catalítica de los complejos metálicos de estos ligandos con los descritos anteriormente con ligandos *pybox*. Además, los tres sustituyentes introducen diferencias en cuanto a impedimento estérico por lo que se podrá evaluar su efecto en la actividad catalítica mostrada por sus correspondientes complejos metálicos. La formación de los distintos precursores de NHC se confirmó mediante análisis de masas ESI obteniéndose como únicos picos los correspondientes iones pseudomoleculares ( $M^+$ ) 375,2 u.m.a (**b2x<sup>+</sup>**), 421,2093 u.m.a (**b2y<sup>+</sup>**) y 389,2311u.m.a (**b2z<sup>+</sup>**). Adicionalmente, mediante  $^1\text{H}$  RMN se determinó la formación del anillo de oxazolina tras la aparición de dos multipletes sobre 4,45 y 4,15 ppm en **t2z-Br**, 5,81 y 5,62 ppm en **t2y-Br** y a 4,55 y 4,21 ppm en **t2x-Br**. La señal correspondiente al  $\text{H}_2$  del imidazol se mantuvo en todos los casos a campos bajos, observándose a 11,34 ppm para **t2z-Br**, 11,19 ppm para **t2y-Br** y 11,29 ppm para **t2x-Br**. (**Figura 2.3**)

Esquema 2.20.

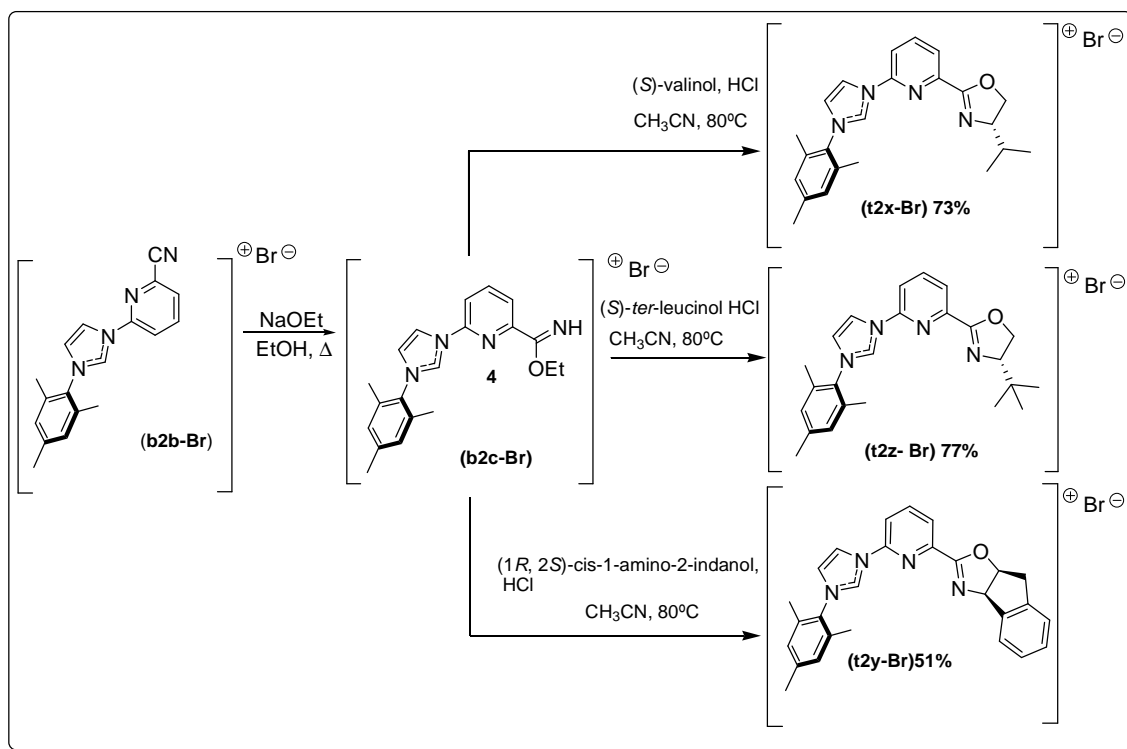
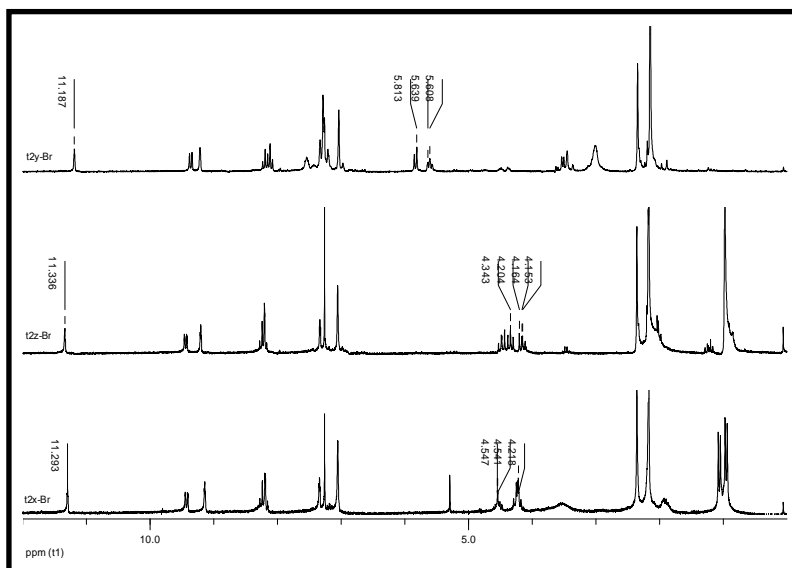


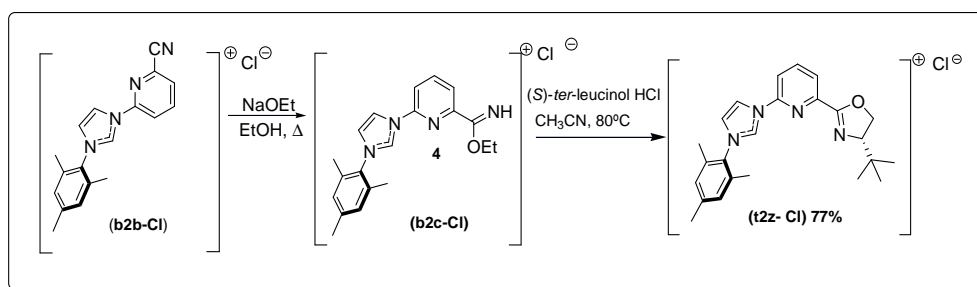
Figura 2.3. Espectros de <sup>1</sup>H RMN de t2x-Br, t2y-Br y t2z-Br



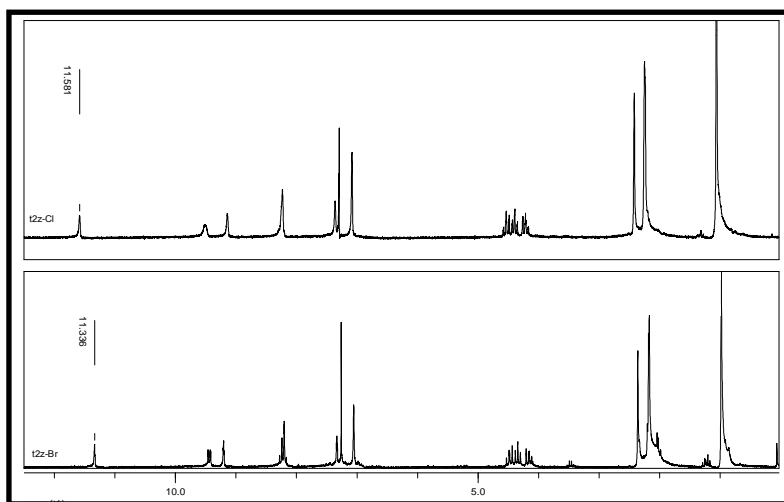
Mediante esta vía sintética también se llevó a cabo la síntesis del precursor cloruro de 1-[6-((4*S*)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **t2z-Cl** a partir de cloruro de 1-(6-

cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazoliob**2b-Cl** obtenido previamente mediante intercambio aniónico (**esquema 2.21**). El ángulo de rotación específica determinado para el precursor de carbeno **t2z-Cl** en etanol (0,5 M) fue muy elevado  $[\alpha]_{25}^D = +219,3$ . Adicionalmente, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **t2z-Cl** se apreció el desplazamiento a campo mas bajo de la señal correspondiente al  $\text{H}_2$  del imidazolio (11,58 ppm) con respecto al observado en **t2z-Br** (11,34 ppm) (**figura 2.4**).

**Esquema 2.21.**



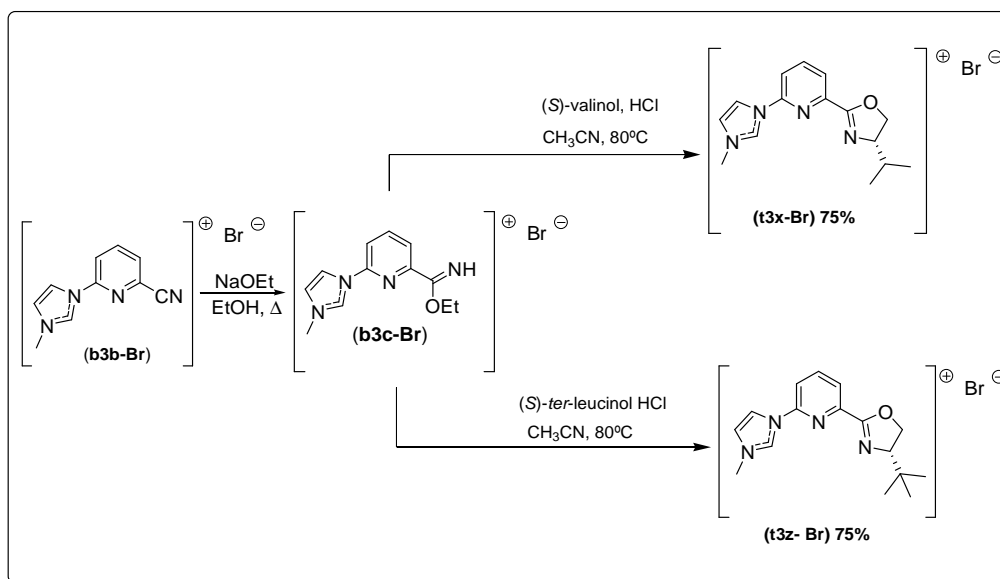
**Figura 2.4.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN de **t2z-Cl** y **t2z-Br**.



Paralelamente, se ha sintetizado la serie de ligandos *impyox* sustituidos con un grupo metilo en la posición 3 del anillo de imidazol. La reacción de **b3b-Br** con etanol en medio básico condujo a bromuro de 3-metil-1-[6-(C-etoxycarbonimidóil)piridin-2-il]imidazolio **b3c-Br**. Seguidamente, se hizo reaccionar este imidoéster **b3c-Br** con (*S*)-valinol o (*S*)-*tert*-leucinol en presencia de HCl (1M en éter etílico) al 20% en acetonitrilo a reflujo rindiendo las sales de

bromuro con isopropilo (**t3x-Br**) y *tert*-butilo (**t3z-Br**) respectivamente al 75% (Esquema 2.22).

Esquema 2.22.



### 3. Parte experimental

#### 1-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol(1)<sup>[225b]</sup>

Sobre una disolución de 2,4,6-trimetilanilina (6,75 g, 50 mmol) en agua (25 ml) se añade una disolución de ácido fosfórico hasta alcanzar pH=2. Posteriormente se añaden 25 ml de agua y 50 ml de 1,4-dioxano. Se añaden, sobre la mezcla de reacción en agitación, paraformaldehído (1,5 g., 0,05 mmol) y glioxal (5,75 ml, 40%aq., 0,05 mmol). La mezcla se pone a calentar a 100 °C. Posteriormente, se añade gota a gota una disolución de NH<sub>4</sub>Cl (2,7 g, 0,05 mmol) en 10 ml de agua. Transcurrida 1 hora de reacción, se enfría a 0°C y se añade NaOH hasta llevar la mezcla de reacción a pH básico (pH=10-12) y se añade a un embudo de decantación. Se desecha la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con hexano. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt) obteniendo **1**, (1,45 g, 15 % rdt).

<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,46 (t, J=1,0Hz, 1H), 7,24 (d, J=1Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (t, J=1,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (s, 6H).

#### 6-bromo-N-((2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-2-piridincarboxamida (**3**)

Se añaden 2 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (2,18 ml, 25,0mmol) sobre una suspensión de ácido 2-bromopicolínico **2** (2,55 g, 12,50 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 7h y se deja enfriar. La suspensión resultante se filtra a través de lecho de Celita. El filtrado se evapora a presión reducida y se seca a vacío obteniendo cuantitativamente el cloruro de ácido 2-bromopicolínico como un sólido que se usa sin más purificación.

El cloruro de ácido se disuelve en diclorometano (25 ml) y se añade, gota a gota, sobre una disolución de (S)-valinol (1287 mg, 12,50 mmol) y trietilamina (3,46 ml, 25,0 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 17h. Posteriormente se lava la mezcla de reacción con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (3x50ml). La fase orgánica se seca

con  $\text{MgSO}_4$  y la disolución se evapora a presión reducida para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/ $\text{AcOEt}$  1:1) para obtener **3** (1,996 g, 53%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,17 (dd,  $J = 1,1, 7,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,00 (d,  $J = 8,1\text{ Hz}$ , 1H), 7,74 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,63 (dd,  $J = 1,1\text{ Hz}$ , 7,9 Hz, 1H), 3,97-3,79 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,04 (dd,  $J = 5,6, 6,7\text{ Hz}$ , 6H).

#### **6-bromo-N-((2S)-1-cloro-3-metilbutan-2-il)-2-piridinacarboxamida (4)**

Se añade cloruro de tionilo (1698 mg, 14,28 mmol) sobre una disolución de 6-bromo-N-[(2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-2-piridincarboxamida **3** (2150 mg, 7,48 mmol) en diclorometano (40 ml). La disolución resultante se agita a reflujo durante 4,5 h, se deja enfriar y se evapora a presión reducida para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/ $\text{AcOEt}$  1:1) para obtener **4** (1966 mg, 86%) como un aceite amarillento.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,16 (dd,  $J = 1,2, 7,3\text{ Hz}$ , 1H), 7,94 (dd,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 1H), 7,72 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,65 (dd,  $J = 7,3, 8,90\text{ Hz}$ , 1H), 4,20-4,0 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,03 (dd,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 6H).

#### **6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina (5)**

##### Método A: Ciclación de (4)

Se añade, vía cánula, una disolución de **4** (1966 mg, 6,43 mmol) en THF (10 ml) sobre una suspensión, en agitación, de NaH (772 mg, 32,2 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (119 mg, 0,32 mmol) y éter corona 18C6 (cantidades catalíticas) en THF (20 ml). Tras 4 h, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se disuelve en  $\text{AcOEt}$  (50 ml) y se lava con  $\text{NaCl}$  sat. (3x50 ml). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora y seca a vacío proporcionando **5** (1137 mg, 66%).

##### Método B: método "one-pot" utilizando $\text{Zn}(\text{OTf})_2$

Se añade 6-bromopiridina-2-carbonitrilo **2** (362 mg, 1,98 mmol) sobre una suspensión, de  $\text{Zn}(\text{TfO})_2$  (791 mg, 2,18 mmol) en tolueno (20 ml) y se agita a t.a. durante 10 minutos. Posteriormente, se añade (S)-valinol (225 mg, 2,18 mmol)



disueltos en tolueno (10 ml) y la mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 48 h. Se deja enfriar y se añade AcOEt (30 ml) sobre la mezcla y se lava con NaCl sat. (3x50 ml) y NaOH (2M, 3x50 ml). La fase organica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose **5** (501 mg, 94%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,04 (dd, J= 2,1, 6,7 Hz, 1H), 7,68-7,52 (m, 2H), 4,51 (dt, J=1,6, 7,6 Hz, 1H), 4,27-4,13 (m, 2H), 1,88 (sp, J=6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C{H}RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 162,2, 147,2, 146,3, 133,5, 122,6, 120,5, 72,8, 70,9, 32,9, 19,1, 18,3.

### **6-bromopiridina-2-carbonitrilo (7)**

Se añade 2,6-dibromopiridina **6** (7080 mg, 30 mmol) sobre una suspensión de CuCN (895 mg, 10,0 mmol) en DMF anhidra. La suspensión se calienta a 140°C, durante 90 minutos con irradiación de microondas. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se añade sobre una disolución de NaOH (1M, 40 ml) y se extrae con AcOEt (3x50 ml). Se toma la fase orgánica y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminan los volátiles a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, hexanos/ AcOEt 4:1) obteniendo 6-bromopiridina-2-carbonitrilo como un sólido blanco (902 mg, 50%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,75 (3H)

<sup>13</sup>C{H}RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 142,9, 139,0 133,7, 132,1, 127,4, 115,8.

### **2-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)-6-imidazolilpiridina(8).**

Se añaden 2 ml de DMF sobre hidruro sódico (78 mg, 3,25 mmol), e imidazol (221 mg, 3,25 mmol). La suspensión resultante se agita a t.a. durante 5 min. y se añade 6-bromo-2-[(4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il]piridina **5** (673mg, 2,5mmol) y se calienta a 130 °C durante 24h. Se deja enfriar, se disuelve la mezcla de reacción en acetato de etilo (50 ml), y se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x 50 ml) y NaCl sat. (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida para obtener **8** (484 mg, 76%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,40 (s, 1H,  $H_{2im}$ ), 8,00 (d,  $J=7,7$  Hz,  $H_{5Py}$ ), 7,94 (t,  $J=7,7$  Hz, 2H,  $H_{4Py}$ ), 7,72 (s, 1H,  $H_{5im}$ ), 7,48 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $H_{3Py}$ ), 7,22 (s, 1H,  $H_{4im}$ ), 4,59-4,46 (m, 1H,  $H_{5ox}$ ), 4,27-4,08 (m, 2H,  $H_{4ox}$ -  $H_{5ox}$ ), 2,01-1,84 (m, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1,05 (dd,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,95 (dd,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,8, 148,9, 146,6, 139,7, 135,2, 130,8, 122,3, 116,5, 114,5, 73,1, 71,1, 33,0, 19,2, 18,4

#### Bromuro de 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio (**b1a-Br**)

Se mezclan 2-bromopiridina (1,043 g, 6,6 mmol) y 1-fenilimidazol (865 mg, 6,0 mmol). La mezcla se calienta a 240-260 °C durante dos horas sin disolvente. Se deja enfriar y el sólido resultante se disuelve en metanol. La disolución se añade sobre éter etílico y precipita un sólido blanco que se recoge por filtración y se lava con éter etílico para proporcionar bromuro de 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio **b1a-Br** (1,323 g, 73 % rdt).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 11,99 (s, 1H), 9,28 (d,  $J= 8,3$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,68-7,46 (m, 5H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 148,7, 145,6, 140,9, 134,0, 133,6, 130,8, 130,6, 125,5, 122,1, 120,6, 119,8, 116,3

Ion molecular  $[\text{M-Br}]^+$ : 222,1132; calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3$ : 222,1026

#### Cloruro 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio (**b1a-Cl**)

Se añade una disolución acuosa al 20% en NaCl (50 mL) sobre una disolución de bromuro de 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio **b1a-Br** (532 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (20 ml). Se mantiene la mezcla en agitación vigorosa durante 3 días, a temperatura ambiente. Se recoge la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se eliminan los volátiles a presión reducida obteniendo cloruro de 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio **b1a-Cl** (154 mg, 34%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 12,16 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 9,24 (d,  $J= 8,3$  Hz, 1H), 8,60-8,44 (m, 2H), 8,13-8,06 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 5H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 148,7, 145,9, 141,0, 134,7, 134,3, 130,8, 130,2, 125,5, 122,0, 120,5, 119,8, 116,4.

Ion molecular  $[M-Cl]^+$ : 222,1132; calc. para  $C_{14}H_{12}N_3$ : 222,1026

C: 65,25; H: 4,69; Cl: 13,76; N: 16,30

**Bromuro de 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-fenilimidazolio (b1b-Br).**

Se mezclan 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (366 mg, 2,0 mmol) y 1-fenilimidazol (293mg, 2,0 mmol) y la solución resultante se agita a 175°C durante 19 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se disuelve en MeOH (5 mL). La disolución resultante se añade sobre Et<sub>2</sub>O (50 mL) precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava con éter etílico proporcionando (**b1b-Br**) como un sólido blanco (196 mg, 30%).

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 12,33 (t, J=1,6 Hz, 1H), 9,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,59 (t, J=1,6 Hz, 1H), 8,32 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,87 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J= 1,7 Hz, 1H), 7,71-7,59 (m, 3H)

<sup>13</sup>C{H} RMN(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 143,0, 135,6, 135,4, 135,3, 134,2, 132,5, 131,6, 130,2, 122,4, 121,4, 121,0, 120,2, 97,5

Ion molecular  $[M-Br]^+$ : 247,1098; calc. para  $C_{15}H_{11}N_4$ : 247,0978

**Bromuro de 1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (b2a-Br)**

Se mezclan 2-bromopiridina (714mg, 4,52 mmol) y 1-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol (**1**) (800 mg, 4,26 mmol) y la solución resultante se calienta a 200°C una noche sin disolvente. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se disuelve en MeOH (5 mL). La disolución resultante se añade sobre Et<sub>2</sub>O (50 mL) precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava con éter etílico proporcionando **b2a-Br** (1,024 g, 70 % rdt).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 11,42 (t, <sup>4</sup>J<sub>2im-4im</sub> ≈ J<sub>2im-5im</sub> = 1,4 Hz, 1H, H<sub>2im</sub>), 9,23 (d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4im</sub> = 8,3 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,91 (t, <sup>4</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 1,8 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,53 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub> = 4,8, <sup>4</sup>J<sub>6py-4py</sub> = 1,7 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,12 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4py-3py</sub> ≈ <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub> = 8,0, <sup>3</sup>J<sub>4py-6py</sub> = 1,7 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 7,50 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5py-4py</sub> = 7,4, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub> = 4,8 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 1,4 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,08 (s, 2H, H<sub>3,5Ph</sub>), 2,38 (s, 3H, CH<sub>3-4Ph</sub>), 2,22 (s, 6H, CH<sub>3-2,6Ph</sub>).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 11,42 (t,  $J=1,4$  Hz, 1H,  $H_{2im}$ ), 9,26 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H,  $H_{6py}$ ), 8,94 (t,  $J=1,8$  Hz, 1H,  $H_{5im}$ ), 8,55 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H,  $H_{3py}$ ), 8,15 (dt,  $J=7,6$  Hz, 1,8 Hz, 1H,  $H_{4py}$ ), 7,52 (dd,  $J=7,4$ , 4,8 Hz, 1H,  $H_{5py}$ ), 7,34 (t,  $J=1,4$  Hz, 1H,  $H_{4im}$ ), 7,08 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 148,66 ( $\text{C}_{2py}$ ), 145,93 ( $\text{C}_{6py}$ ), 141,71 ( $\text{C}_{4Ph}$ ), 141,01 ( $\text{C}_{4py}$ ), 136,33 ( $\text{C}_{2im}$ ), 134,03 ( $\text{C}_{2,6Ph}$ ), 130,55 ( $\text{C}_{1Ph}$ ), 130,10 ( $\text{C}_{3,5Ph}$ ), 125,55 ( $\text{C}_{5py}$ ), 123,76 ( $\text{C}_{4im}$ ), 120,10 ( $\text{C}_{5im}$ ), 116,55 ( $\text{C}_{3py}$ ), 21,15 ( $\text{CH}_{3,4Ph}$ ), 17,86 ( $\text{CH}_{3,2,6Ph}$ )

Ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 264,1621; calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3$ : 164,1495

### Bromuro de 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**b2b-Br**)

Se mezclan 6-bromopiridina-2-carbonitrilo **6** (472 mg, 2,58 mmol) y 1-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol **1** (480mg, 2,58 mmol) y la solución resultante se agita a 175°C durante 7 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se disuelve en MeOH (7 mL) y la disolución resultante se añade sobre Et<sub>2</sub>O (50 mL) y precipita un sólido blanco que se recoge por filtración y se lava con Et<sub>2</sub>O obteniéndose **b2b-Br** como un sólido blanco (564 mg, 59%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 11,68 (dd,  $^4J_{2im-4im} \approx ^4J_{2im-5im} = 1,9$  Hz, 1H,  $H_{2im}$ ), 9,80 (d,  $^3J_{3py-4py} = 8,4$  Hz, 1H,  $H_{3py}$ ), 8,87 (dd,  $^4J_{5im-2im} \approx ^4J_{5im-3im} = 1,9$  Hz, 1H,  $H_{5im}$ ), 8,32 (dd,  $^3J_{4py-3py} = 8,4$ ,  $^3J_{4py-5py} = 7,5$  Hz, 1H,  $H_{4py}$ ), 7,89 (d,  $^3J_{5py-4py} = 7,5$  Hz, 1H,  $H_{5py}$ ), 7,37 (dd,  $^4J_{4im-5im} \approx ^4J_{4im-2im} = 1,9$  Hz, 1H,  $H_{4im}$ ), 7,08 (s, 2H,  $H_{3,5Ph}$ ), 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_{3-4Ph}$ ), 2,21 (s, 6H,  $\text{CH}_{3-2,6Ph}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 146,65 ( $\text{C}_{2py}$ ), 142,71 ( $\text{C}_{4py}$ ), 142,00 ( $\text{C}_{6Ph}$ ), 137,21 ( $\text{C}_{2im}$ ), 133,89 ( $\text{C}_{2,6Ph}$ ), 132,14 ( $\text{C}_{6py}$ ), 130,31 ( $\text{C}_{1Ph}$ ), 130,20 ( $\text{C}_{3,5Ph}$ ), 129,80 ( $\text{C}_{5py}$ ), 124,26 ( $\text{C}_{4im}$ ), 120,89 ( $\text{C}_{3py}$ ), 120,03 ( $\text{C}_{5im}$ ), 115,63 (CN), 21,16( $\text{CH}_{3,4Ph}$ ), 17,89 ( $\text{CH}_{3,2,6Ph}$ ).

$[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 289,1571; calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4$ : 289,1448

**Cloruro de 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (b2b-Cl)**

Se añade una disolución acuosa de NaCl (20%, 50 ml) sobre una disolución de bromuro de 1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **b2b-Br** (1000 mg, 2,71 mmol) en diclorometano (50 ml). Se mantiene la mezcla en agitación vigorosa durante 2 días, a temperatura ambiente. Se recoge la fase orgánica y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro eliminando los volátiles a presión reducida para obtener cloruro de **b2b-Cl** como un sólido blanco (797 mg, 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 11,75 (s, 1H), 9,3 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,88 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 7,7, 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 2,32 (3H, s), 2,16 (6H, s).

<sup>13</sup>C{H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 146,6, 142,7, 141,6, 137,3, 133,7, 131,8, 130,3, 130,0, 129,6, 124,3, 120,6, 119,9, 115,6, 21,1, 17,8.

[M-Cl]<sup>+</sup>: 289,1571; calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>: 289,1448

C: 65,56; H: 5,28; Cl: 10,92; N: 17,25

**Bromuro de 1-[6-(C-etoxycarbonimidoil)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (b2c-Br)**

En un matraz Schlenk se seca a vacío Bromuro de 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**b2b-Br**) (277 mg, 0,75 mmol) durante unos 10 minutos. Se añade EtONa (51 mg, 0,75 mmol) y etanol anhidro (8 mL) y la mezcla se agita a 85°C durante 22h. Se deja enfriar y se eliminan los volátiles mediante destilación a presión reducida para obtener (**b2c-Br**) cuantitativamente como un sólido que se usa sin más purificación.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 11,49 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 9,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

**Cloruro de 1-[6-(C-etoxycarbonimidoil)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (b2c-Cl)**

En un matraz Schlenk se seca a vacío cloruro 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio **b2b-Cl** (1000 mg, 3,08 mmol) durante unos 10 minutos. Se añade EtONa (131 mg, 1,92 mmol) y etanol anhidro (8 mL). La mezcla se agita a 85°C durante 22h. Se deja enfriar y se eliminan los volátiles mediante destilación a presión reducida para obtener **b2c-Cl** cuantitativamente como un sólido que se usa sin más purificación.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 12,17 (s, 1H), 9,49 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,85 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,25 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,02 (dd,  $J = 10,0, 7,6$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 1,5$  Hz, 2H), 4,46 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,47 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz).

#### Bromuro de 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazolio (**b3b-Br**)

Se calienta una mezcla de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (366 mg, 2 mmol) y 1-metilimidazol (180 mg, 2,2 mmol) a 160°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se disuelve en MeOH (5 mL) y se añade  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava con éter etílico proporcionando **b3b-Br** (1282 mg, 53%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz): 10,13 (s, 1H); 8,55 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 8,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,31 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,99 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H); 3,98 (s, 3H)

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50 MHz): 147,0, 142,5, 136,1, 131,0, 129,8, 124,8, 119,1, 118,7, 116,2, 36,4

Ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 185,0915; calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4$ : 185,0821

#### Bromuro de 1-[6-(C-etoxicarbonimidoil)piridin-2-il]-3-metilimidazolio (**b3c-Br**)

Se seca en un matraz Schlenk 1-(6-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazolio **b3b-Br** (300 mg, 1,14 mmol) a vacío durante 10 minutos. Se añade EtONa (77 mg, 1,14 mmol) y etanol anhidro (10 mL). La mezcla se agita a 85°C durante 22h. Se deja enfriar y se eliminan los volátiles a presión reducida para obtener **b3c-Br** cuantitativamente como un sólido que se usa sin más purificación.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 10,52 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 4,36 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,37 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H)

#### Bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio (b4a-Br)

Se mezclan 2-Bromopiridina (2,844 g, 18,0 mmol) y 1-butilimidazol (745 mg, 6,0 mmol) y la solución resultante se agita a 160 °C durante 5 días y se deja enfriar. Se añade la mezcla de reacción sobre Et<sub>2</sub>O, precipita un sólido que se recoge por filtración y se lava con dietil éter (2x 150 ml) proporcionando **b4a-Br** como un sólido marrón (950 mg, 56 %).

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400,1 MHz): 11,86 (t,  $J=1,4$  Hz, 1H,  $H_{2im}$ ), 8,64 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H,  $H_{3py}$ ), 8,52 (ddd,  $J=4,8, 1,7, 0,7$  Hz, 1H,  $H_{6py}$ ), 8,34 (t,  $J=1,9$  Hz, 1H,  $H_{5im}$ ), 8,07 (td,  $J=7,8, 1,9$  Hz, 1H,  $H_{4py}$ ), 7,52 (d,  $J=1,9$  Hz, 1H,  $H_{4im}$ ), 7,47 (ddd,  $J=7,5, 4,9, 0,7$  Hz, 1H,  $H_{5py}$ ), 4,59 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H,  $H_{C1Bu}$ ), 2,11-1,96 (m, 2H,  $H_{C2Bu}$ ), 1,56-1,37 (m, 2H,  $H_{C3Bu}$ ), 1,01 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz,  $H_{C4Bu}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz): 148,75 ( $C_{6py}$ ), 145,79 ( $C_{2py}$ ), 140,63 ( $C_{4py}$ ), 135,97 ( $C_{2im}$ ), 125,07 ( $C_{5py}$ ), 121,72 ( $C_{4im}$ ), 118,68 ( $C_{5im}$ ), 115,2 ( $C_{3py}$ ), 50,40 ( $C_{1Bu}$ ), 32,2 ( $C_{2Bu}$ ), 19,5 ( $C_{3Bu}$ ), 13,5 ( $C_{4Bu}$ ).

[M-Br]<sup>+</sup>: 202,1435; calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: 202,1339

#### Bromuro de 3-butil-1-(6-cianopiridin-2-il)imidazolio (b4b-Br).

En un matraz Schlenk se calientan 6-bromopiridina-2-carbonitrilo (366 mg, 2,0 mmol) y 1-fenilimidazol (293 mg, 2,0 mmol) a 160 °C durante 19 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se disuelve en MeOH (5 mL). La disolución resultante se añade sobre Et<sub>2</sub>O (50 mL) precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava con éter etílico proporcionando **b4b-Br** como un sólido blanco (196 mg, 30%).

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 12,10 (s, 1H), 9,21 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=7,65$  Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,55 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz), 2,08-2,0 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,99 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz, 2H)



$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 146,6, 142,5, 137,3, 132,3, 129,5, 122,2, 119,6, 118,9, 115,4, 50,8, 32,0, 19,5, 13,5.

$[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 227,1387; calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4$ : 227,1291.

**Bromuro de 1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (t2x-Br).**

Se añaden (S)-valinol (162 mg, 1,50 mmol) y acetonitrilo (15 mL) sobre bromuro de 1-[6-(C-etoxicarbonimidoil)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**b2c-Br**) (622 mg, 1,50 mmol). Posteriormente se añade sobre la mezcla HCl (0,30 mmol, 300  $\mu\text{L}$  de una disolución 1M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La suspensión resultante se mantiene en agitación a  $80^\circ\text{C}$  durante 15h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se disuelve en metanol y se añade sobre éter etílico precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava abundantemente con éter obteniéndose **t2x-Br** (495 mg, 73%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 11,29 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 9,42 (dd,  $J = 8,02$ , 1,4 Hz, 1H), 9,14 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,28-8,15 (m, 2H), 7,34 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 0,96 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,0, 145,8, 145,7, 141,9, 141,6, 136,0, 133,9, 130,4, 130,0, 125,5, 124,0, 120,9, 118,5, 73,0, 71,1, 32,8, 21,2, 19,0, 18,2, 17,9.

Ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 375,2; calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}$ : 375,2179

**Bromuro de 1-[6-((3aS,8bR)-3a,8b-dihidro-4H-indeno[3,2-d][1,3]oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (t2y-Br).**

Se añade (1R,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (121 mg, 0,90 mmol) y acetonitrilo (20 mL) sobre bromuro de 1-[6-(C-etoxicarbonimidoil)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **b2c-Br** (374 mg, 0,90 mmol). Posteriormente se añade sobre la mezcla HCl (0,30 mmol, 300  $\mu\text{L}$  de una disolución 1M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La suspensión resultante se mantiene en agitación a  $80^\circ\text{C}$  durante 15h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se evapora el disolvente a presión reducida



obteniéndose un aceite que se disuelve en metanol y se añade sobre éter etílico precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava abundantemente con éter para rendir **t2y-Br** (255mg, 51%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 11,19 (s, 1H), 9,36 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,19 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,04 (s, 2H), 5,83 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,63 (dt,  $J = 7,0,1,2$  Hz, 1H), 3,63-3,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,7, 145,7, 141,9, 141,6, 140,7, 139,4, 133,9, 130,4, 130,0, 129,5, 128,8, 128,3, 127,5, 126,9, 125,5, 125,3, 123,9, 118,6, 84,4, 80,0, 39,7, 21,2, 17,8.

Ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 421,2093; calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ : 421,2023

**Bromuro de 1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**t2z-Br**)**

Se añade (S)-*tert*-leucinol (88 mg, 0,75 mmol) y acetonitrilo (10 mL) sobre bromuro de 1-[6-(C-etoxicarbonimidoil)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **b2c-Br** (311 mg, 0,75 mmol). Posteriormente se añade sobre la mezcla HCl (0,30 mmol, 300  $\mu\text{L}$  de una disolución 1M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La suspensión resultante se mantiene en agitación a  $80^\circ\text{C}$  durante 15h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se disuelve en metanol y se añade sobre éter etílico precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava abundantemente con éter para rendir **t2z-Br** (257 mg, 73%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 11,34 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 9,44 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 9,20 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,28-8,17 (m, 2H), 7,33 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,43 (dd,  $J = 10,3, 8,7$  Hz, 1H), 4,34 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,16 (dd,  $J = 10,3, 8,3$  Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,0, 147,9, 145,8, 141,9, 141,6, 136,2, 133,9, 133,9, 130,0, 125,5, 123,9, 121,0, 118,5, 77,0, 69,6, 34,1, 25,9, 21,2, 17,9.

Ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 389,2311; para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ : 389,2336

**Cloruro de 1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (t2z-Cl)**

Se añade (S)-*tert*-leucinol (360 mg, 3,08 mmol) y acetonitrilo (10 mL) sobre cloruro de 1-[6-(C-etoxycarbonimidol)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **b2c-Cl** (3,08 mmol). Posteriormente se añade sobre la mezcla HCl (0,62 mmol, 620  $\mu$ L de una disolución 1M en Et<sub>2</sub>O). La suspensión resultante se mantiene en agitación a 90°C durante 15h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se disuelve en metanol y se añade sobre éter etílico precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava abundantemente con éter para rendir **t2z-Cl** (640 mg, 50%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 11,58 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,48 (dt, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 1,6, 9,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).

<sup>13</sup>C{H}RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 161,1, 145,9, 145,7, 141,8, 141,5, 136,7, 133,9, 130,5, 130,0, 125,5, 123,7, 120,6, 118,5, 76,5, 69,5, 34,1, 25,9, 21,2, 17,8.

Ion molecular [M-Cl]<sup>+</sup>: 389,2311; para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O: 389,2336

**Bromuro de 1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-metilimidazolio (t3x-Br).**

Se añade (S)-valinol (117mg, 1,14 mmol) y acetonitrilo (12 mL) sobre bromuro de 1-(6-(C-etoxycarbonimidol)2-piridil)-3-metilimidazolio **b3c-Br** (1,14 mmol). Posteriormente se añade sobre la mezcla HCl (0,23 mmol, 230  $\mu$ L de una disolución 1M en Et<sub>2</sub>O). La suspensión resultante se mantiene en agitación a 80°C durante 15h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se disuelve en metanol y se añade sobre éter etílico precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava abundantemente con éter obteniéndose **t3x-Br** (300 mg, 75%).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz): 10,03 (s, 1H), 8,51 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,37-8,27 (m, 1H), 8,19 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 4,54 (dt, J=7,6, 1,9 Hz, 1H),

4,29-4,08 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0,98 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H), 0,90 (d,  $J=6,7$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 50 MHz): 157,6, 149,7, 141,4, 138,7, 124,9, 124,7, 116,3, 93,2, 91,9, 71,9, 70,5, 36,4, 32,1, 18,5, 18,1.

Ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ : 271,1; calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ : 271,1553

**Bromuro de 1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-metilimidazolio (t3z-Br)**

Se añade (S)-*tert*-leucinol (133 mg, 1,14 mmol) y acetonitrilo (12 mL) sobre bromuro de 1-[6-(C-etoxicarbonimidoil)piridin-2-il]-3-metilimidazolio (**b3c-Br**) (1,14 mmol) secado a vacío. Posteriormente se añade sobre la mezcla HCl (0,23 mmol, 230  $\mu\text{L}$  de una disolución 1M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La suspensión resultante se mantiene en agitación a 80°C durante 15h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite que se disuelve en metanol y se añade sobre éter etílico precipitando un sólido que se recoge por filtración y se lava abundantemente con éter obteniéndose **t3z-Br** (310 mg, 75%).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 10,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,49 (dd,  $J=9,8, 8,7$  Hz, 1H), 4,35 (dd,  $J=9,1, 8,1$  Hz, 1H), 4,13 (dd,  $J=9,8, 9,1$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 0,92 (9 H, s)

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 50 MHz): 162,7, 145,9, 142,7, 138,0, 136,0, 142,5, 121,2, 118,7, 115,4, 72,7, 71,0, 36,9, 32,8, 18,8.

Ion molecular  $\text{M}-\text{Br}^+$ : 285,0; calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ : 285,1710

**Cloruro de 3-bencil-1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]imidazolio (t5x-Cl)**

Se añaden en un matraz Schlenk **6** (600 mg, 2,34 mmol) y cloruro de bencilo (326 mg, 2,58 mmol) y se agita la a 100 °C durante 3h. Se deja enfriar y se lava el sólido obtenido con acetato de etilo para rendir **t5x-Cl** como un sólido blanco (794 mg, 89 % rdto).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 12,44 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H,  $H_{2im}$ ), 8,85-8,77 (m, 1H,  $H_{5Py}$ ), 8,47-8,42 (m, 1H,  $H_{4Py}$ ), 8,15 (1H, s,  $H_{5im}$ ), 8,12 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H,  $H_{4im}$ ),

7,62-7,49 (m, 2H, *Bn*), 7,45-7,30 (m, 3H, *Bn*), 5,72 (s, 2H, *Bn*), 4,70-4,35 (m, 1H,  $H_{5ox}$ ), 4,35-3,98 (m, 2H,  $H_{4ox}$ -  $H_{5ox}$ ), 1,90 (dd,  $J = 13,3, 6,6$  Hz, 1H,  $CHMe_2$ ), 1,05 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0,94 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).

$^{13}C\{H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz): 161,0, 145,7, 141,7, 137,8, 137,3, 132,6, 129,8, 129,6, 129,2, 125,3, 121,7, 119,5, 117,3, 73,2, 71,2, 54,2, 32,9, 19,2, 18,4.

## CAPÍTULO 3.

### Síntesis y caracterización de complejos de Ru (II)-NHC

---



## Capítulo 3: Síntesis de Caracterización de complejos de Ru(II)-NHC.

1. Antecedentes .....	173
1.1. Transmetalación a partir de complejos Ag(I)-NHC.....	174
1.1.1. Métodos de síntesis de Ag-NHC .....	174
1.1.2 Síntesis de carbenos Ru(II)-NHCs mediante transmetalación de carbenos de Ag.....	176
1.2. Síntesis de complejos Ru-NHC vía desprotonación de la sal de imidazolio y generación del NHC “in situ” .....	177
1.3. Síntesis de Complejos de Ru(II)-NHC con ligandos muy coordinantes y poco voluminosos (CO,NO). .....	180
2. Resultados y discusión .....	183
2.1. Síntesis de complejos Ru(II)-NHC bidentados.....	183
2.1.1. Síntesis de Complejos Ag-(NHC) y su comportamiento en disolución.....	183
2.1.2.Síntesis de carbenos Ru(II)-NHC bidentados mediante transmetalación.....	193
2.1.3. Optimización de la síntesis de complejos ‘half-sandwich’ de rutenio mediante el estudio de masas sobre el intercambio Br/Cl.....	200
2.2. Caracterización de complejos ‘half-sandwich’ de Ru(II) en disolución .....	204
2.3. Síntesis de complejos Ru(II)-NHC basados en ligandos tridentados quirales ‘ <i>impyox</i> ’. .....	238
2.3.1. Síntesis de complejos de Plata(I)- <i>impyox</i> .....	238

2.3.2. Transmetalación para la síntesis de complejos de Rutenio(II)- impyox.....	240
2.4. Estudios Difracción de Rayos X.....	249
2.5. Estudio de Resonancia Magnética Nuclear.....	252
3. Parte experimental.....	265
3.1. Método de síntesis representativo para los complejos de Ag(I)	265
3.2. Método de síntesis representativo para los complejos de Ru(II)- (NHC) bidentados.....	270
3.3. Método de síntesis representativo para los complejos de Ru (II) con ligandos tridentados .....	284



## **1. Antecedentes**

Como se ha descrito en la introducción, los complejos metálicos con ligandos NHC son altamente versátiles como catalizadores en fase homogénea. Es por ello que se han desarrollado una gran variedad de estrategias sintéticas, que pueden clasificarse en:

1.- Abstracción del protón: en primer lugar se genera el correspondiente carbeno libre mediante desprotonación del precursor de imidazol con una base fuerte (NaH, Bu<sup>t</sup>OK, Bu<sup>n</sup>Li) y posteriormente tiene lugar su metalación.<sup>[219]</sup>

2.- Método de Lappert: Inserción de un metal en el doble enlace C=C de olefinas basadas en bis(imidazoliden-2-ilideno), ricas electrónicamente. Este método es recomendable para la síntesis de bis(carbenos) de metales nobles.<sup>[54b]</sup>

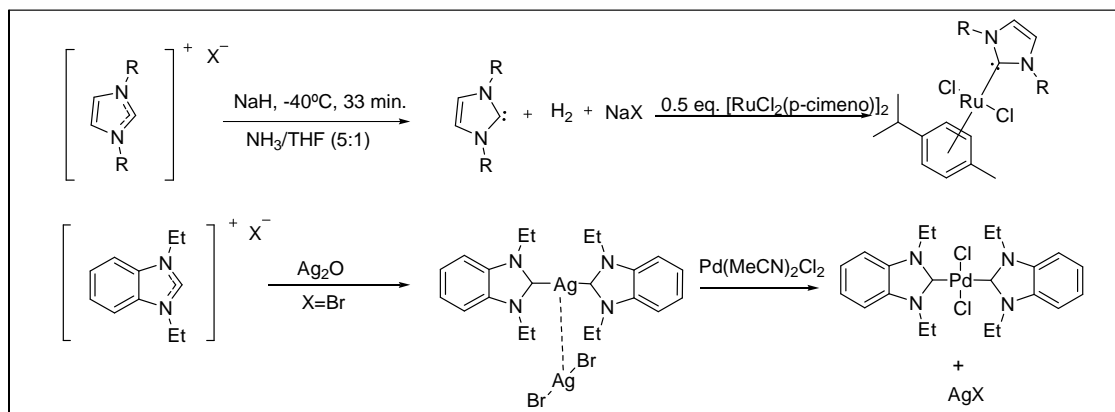
3.-Metalación directa: metalación de una sal de imidazol con un precursor metálico que contenga un ligando lo suficientemente básico como para desprotonar la sal de imidazolio y generar el NHC, como es el caso de Pd(OAc)<sub>2</sub> o [Ir(COD)(OEt)]<sub>2</sub>.<sup>[75a]</sup>

4.-Reacción de sales de azolio con precursores metálicos utilizando catalizadores básicos de transferencia de fase <sup>[75b]</sup>.

5.-Transmetalación de carbenos de plata N-heterocíclicos (en adelante Ag(I)-NHCs) a otro centro metálico.<sup>[75c]</sup>

Los dos métodos más utilizados comúnmente son la metalación directa del carbeno generado *in situ* mediante desprotonación de la sal de imidazolio correspondiente y la transmetalación de carbenos de plata a otro centro metálico (**esquema 3.1**).

Esquema 3.1.



### 1.1. Transmetalación a partir de complejos Ag(I)-NHC

Los complejos Ag(I)-NHC aparecen como intermedios importantes para la obtención de complejos de distintos metales con propiedades catalíticas.<sup>[231]</sup> La transmetalación de carbenos de plata es una estrategia bien documentada para la síntesis de carbenos de ligandos NHC de diferentes metales de transición Pd(II), Rh(I), Rh(III), Ir(I), Ir(III), Cu(I), Cu(II), Ru(II), Ru(III), Ru(IV) y Ni(II).<sup>[231]</sup> Adicionalmente, los complejos Ag(I)-NHC están siendo investigados como antibióticos<sup>[232]</sup> y antitumorales,<sup>[233]</sup> lo que hace que sean considerados como complejos de interés más allá de su papel como intermedios en el método de transmetalación.

#### 1.1.1. Métodos de síntesis de Ag-NHC

La primera síntesis de un carbeno de plata mediante tratamiento de una sal de benzimidazol N,N-disustituida con Ag<sub>2</sub>O se describe en el **esquema 3.1**.<sup>[75c]</sup>

La síntesis de complejos tipo Ag(I)-NHCs es relativamente sencilla y utiliza normalmente Ag<sub>2</sub>O como fuente de plata. Habitualmente se adiciona el óxido de plata sobre una disolución del precursor de carbeno en diclorometano a temperatura ambiente empleando relaciones estequiométricas de ambos reactivos obteniendo, tras unas horas de reacción, el complejo Ag(I)-NHC. Además de Ag<sub>2</sub>O, se ha descrito la utilización de otras fuentes de plata como

$\text{Ag}_2\text{CO}_3$  y  $\text{Ag}(\text{OAc})$ . Aunque Danopoulos<sup>[211]</sup> describe tiempos de reacción más largos con  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  que con  $\text{Ag}_2\text{O}$ , Hoveyda<sup>[234]</sup> y Gilbertson<sup>[235]</sup> han utilizado  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  para la preparación de carbenos de plata como intermedios en la preparación de complejos de Ru-NHC mediante transmetalación.

Las principales ventajas sintéticas que ofrece esta metodología son las siguientes: <sup>[61a]</sup>

- Las reacciones se pueden llevar a cabo sin extremar las condiciones de atmósfera inerte; aunque muchas publicaciones describen la síntesis de carbenos de plata en atmósfera inerte.

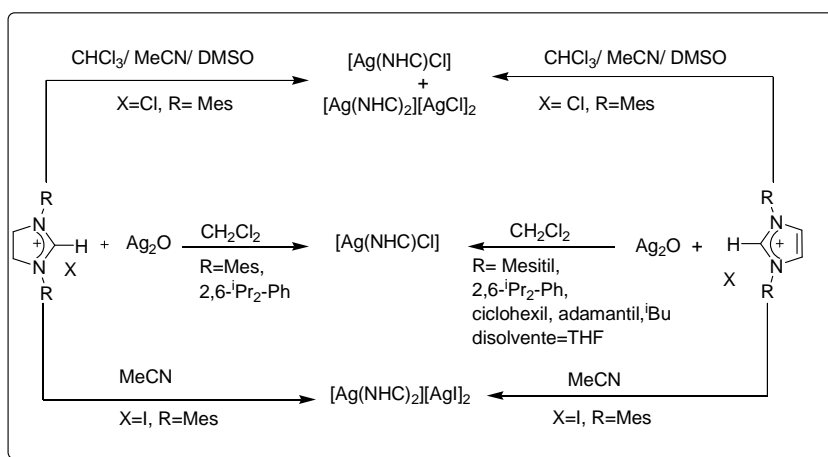
- No es necesario el uso de una base adicional para llevar a cabo la desprotonación de la sal puesto que  $\text{Ag}_2\text{O}$  ya tiene carácter básico.

- La reacción tiene lugar de manera específica en el carbono 2 del ligando, y no se observa la formación de carbenos en  $\text{C}_4$  como sucede con otros métodos de formación de complejos metal-carbeno.<sup>[236]</sup>

- Compatibilidad de  $\text{Ag}_2\text{O}$  con otros átomos de hidrógeno activados en los sustituyentes del imidazol.

El principal inconveniente de este método radica en el gran número de estructuras observadas por rayos X dependiendo de las condiciones de reacción y de las características electrónicas y estéricas de los sustituyentes del ligando NHC. En algunos casos estos complejos no son adecuados para la transferencia del carbeno a otro centro metálico.<sup>[236]</sup> Recientemente, Nolan y Clyburne han señalado la influencia del anión halogenado y del disolvente en la estructura y estequiometría de los complejos  $\text{Ag}(\text{I})\text{-NHC}$ , pudiendo encontrarse estequiometrías  $[\text{Ag}(\text{NHC})\text{X}]$ ,  $[\text{Ag}(\text{NHC})_2]\text{AgX}_2$  e incluso mezclas de ambas.<sup>[237]</sup> Se ha observado que, aumentando la polaridad del disolvente aumenta la cantidad de formación de estructuras tipo bis(carbeno) iónicos. De hecho, en el caso de que el sustituyente sea mesitilo y la sal de yoduro sólo se obtiene esta estequiometría cuando se forma el complejo en acetonitrilo como disolvente<sup>[238]</sup> (esquema 3.2).

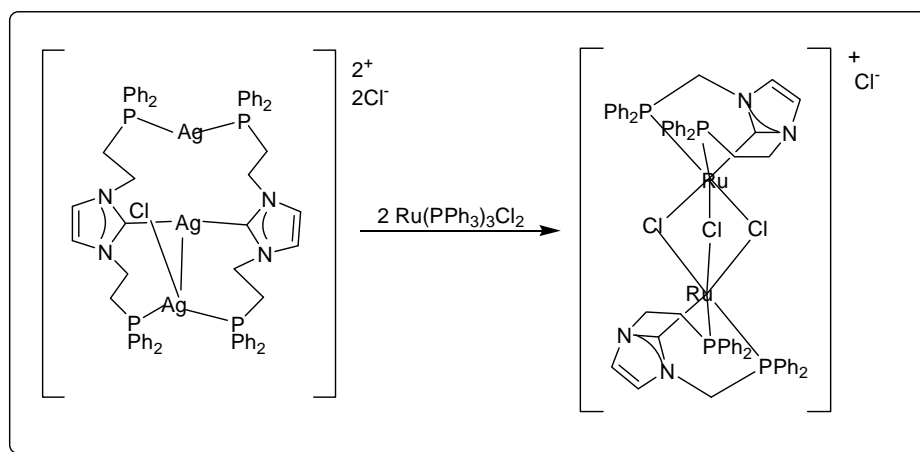
**Esquema 3.2.**



**1.1.2 Síntesis de carbenos Ru(II)-NHCs mediante transmetalación de carbenos de Ag**

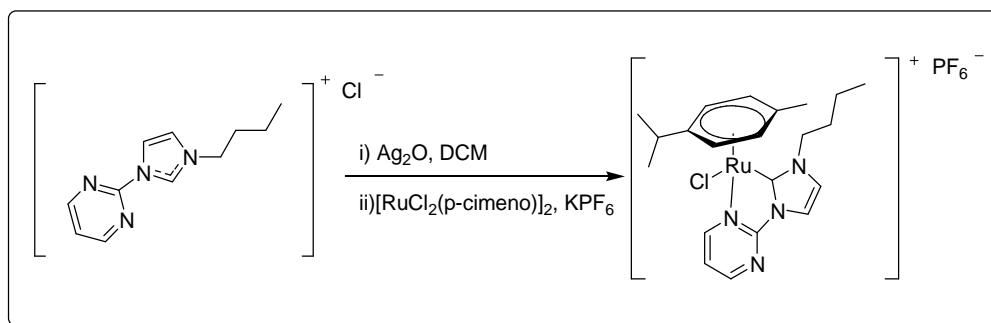
La transmetalación de carbenos de Ag(I) se realiza mediante reacción con complejos de Ru(II). La elección del precursor de rutenio, entre otros factores, condicionará la estructura de los compuestos organometálicos que se obtendrán. Un ejemplo claro de esta influencia del precursor en el proceso de transmetalación es la transferencia de ligandos NHC de Ag(I)-NHC-alcóxido. Utilizando  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  se observa la oxidación del Ru con formación de Ag(0). En cambio, cuando se utiliza  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  como fuente de rutenio no se observa ningún cambio en el estado de oxidación del metal,<sup>[239]</sup> debido a que el potencial de reducción para el par redox Ag(I)/Ag(0) es lo suficientemente elevado como para oxidar el rutenio en el complejo  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$  pero no en el caso del  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ . Sin embargo, no sólo el precursor metálico es relevante. Así Lee<sup>[240]</sup> describe la transmetalación de un complejo Ag(I)-NHCs, cuyo NHC es tridentado, a  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$  sin observar oxidación del Ru(II), lo que ilustra la importancia de la estructura de los carbenos de plata (esquema 3.3).

Esquema 3.3.



Se ha descrito también la síntesis de complejos de rutenio (II) con ligandos NHC-pirimidina, homólogos a los bidentados NHC-piridina sintetizados en esta Memoria, mediante transmetalación a partir de la correspondiente sal de imidazolio, mediante tratamiento con  $\text{Ag}_2\text{O}$  y posterior adición de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y  $\text{KPF}_6$  en diclorometano sin aislar el carbeno de  $\text{Ag(I)}$  intermedio.<sup>[23]</sup> (Esquema 3.4).

Esquema 3.4.

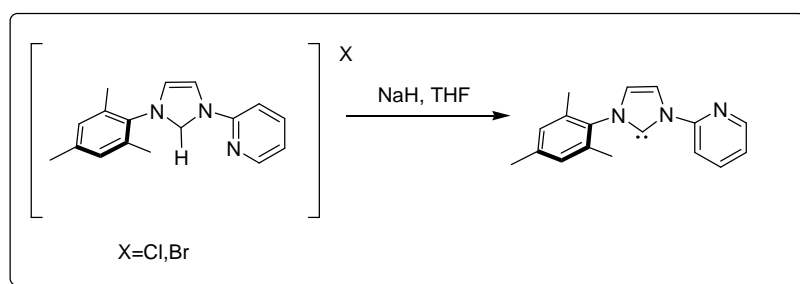


## 1.2. Síntesis de complejos Ru-NHC vía desprotonación de la sal de imidazolio y generación del NHC “in situ”

El método más utilizado para desprotonar sales de imidazolio consiste en el tratamiento de la correspondiente sal en medio básico ( $\text{tBuOK}$ ,<sup>[241]</sup>  $\text{NaH}$ <sup>[219]</sup> o  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ <sup>[242]</sup>) en THF. Posteriormente el carbeno generado *in situ* se hace reaccionar con un precursor de Ru, habitualmente  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ <sup>[226]</sup> o  $[\text{RuCl}_2(\text{p-}$

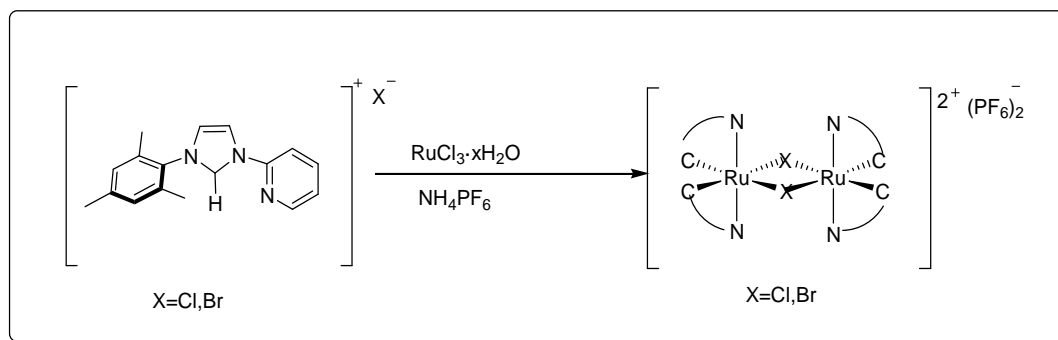
cimeno)]<sub>2</sub>, en tolueno. El principal inconveniente de este método es la inestabilidad de los carbenos generados, que tienden a dimerizar.<sup>[76]</sup> Para evitar dicha dimerización deben utilizarse imidazoles sustituidos con grupos muy voluminosos por lo cual, su aplicabilidad es relativamente limitada. Otra limitación importante es que suelen obtenerse mezclas de complejos, ya que es posible la coordinación de uno o varios carbenos al centro metálico, generando mezclas de difícil resolución.<sup>[226]</sup>

**Esquema 3.5.**



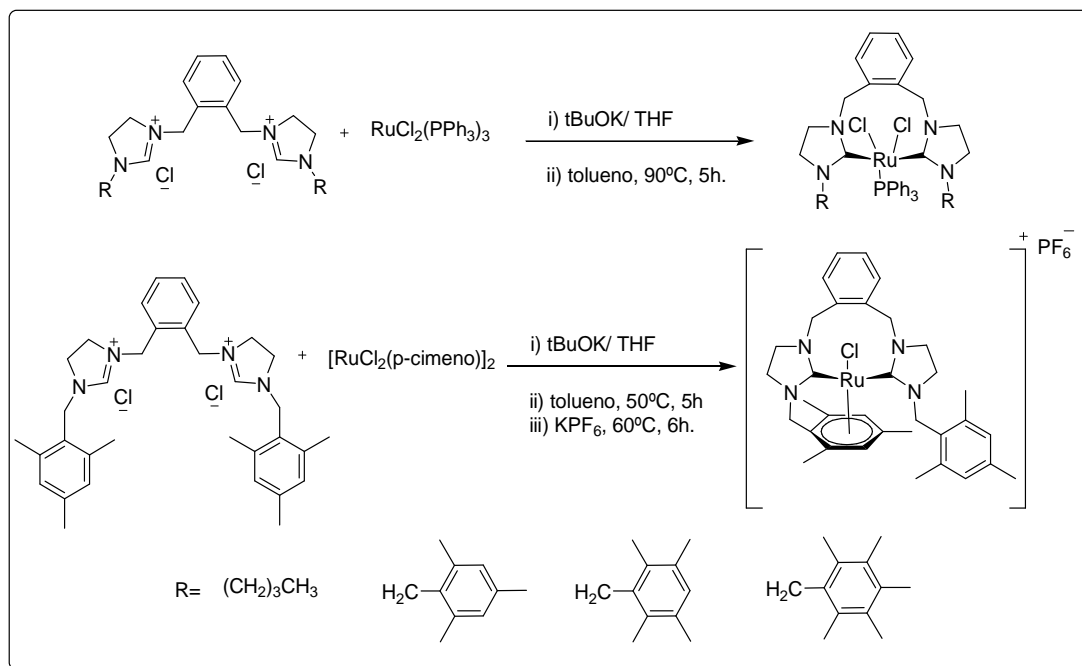
En el trabajo desarrollado por Hahn *y col.*,<sup>[226]</sup> se consiguió caracterizar el carbeno libre 3-mesitil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno descrito en el **Esquema 3.5**, que es uno de los que se han empleado en esta Memoria. Sin embargo la reacción de dicho carbeno libre con RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> condujo a mezclas de complejos con diverso número de ligandos NHC que no pudieron ser resueltas, ni tampoco pudieron aislar el complejo [RuCl(*p*-cimeno)(1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno)]PF<sub>6</sub>, que sí hemos caracterizado nosotros. Ese grupo<sup>[226]</sup> sí consiguió aislar complejos de Ru(II) con el ligando de mesitil(NHC)piridina mediante el tratamiento de la sal de imidazolio con RuCl<sub>3</sub>, aunque fueron de naturaleza dimérica y con dos ligandos por metal, como muestra el **esquema 3.6**.

Esquema 3.6.



Sin embargo, utilizando ligandos diimidazólicos, el método de desprotonación en medio básico y tratamiento del ligando dicarbenoide libre con  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  sí produjo complejos de Ru(II) con buenos rendimientos (79%-89%, **esquema 3.7**).<sup>[132b]</sup> Si se cambia el precursor de rutenio a  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  y el ligando presenta arenos que sean más coordinantes que el cimeno a distancia adecuada del metal, entonces puede producirse la sustitución de este último mediante ciclación intermolecular como muestra el **esquema 3.7**.

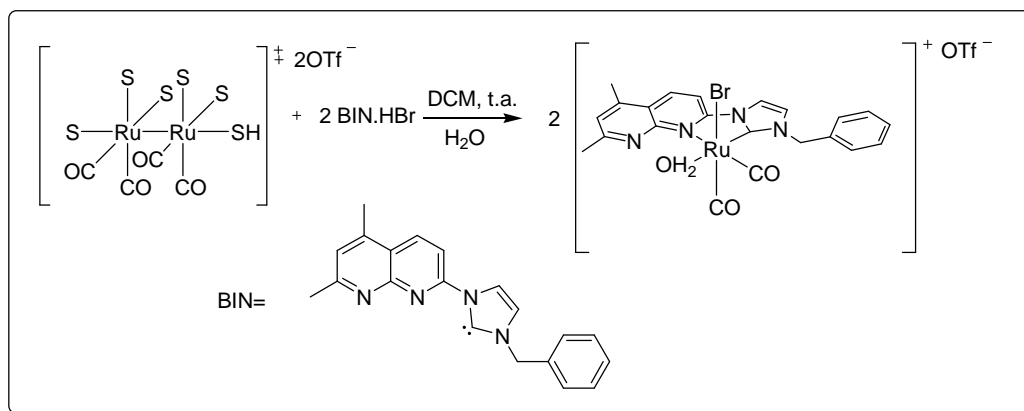
Esquema 3.7.



### 1.3. Síntesis de Complejos de Ru(II)-NHC con ligandos muy coordinantes y poco voluminosos (CO,NO).

Si bien la síntesis de complejos octaédricos de Ru(II) con alquil-imidazolil-piridina y ligandos impedidos estéricamente (PPh<sub>3</sub>, p-cimeno) ha dado problemas, se ha descrito la síntesis de complejos Ru(II)-alquil-imidazolil-piridina con ligandos más coordinantes y pequeños como CO,<sup>[243]</sup>NO<sup>[132e]</sup>(**esquema 3.8**), aunque no se consiguió llevar a cabo la síntesis de complejos mononucleares de rutenio homólogos utilizando como precursor [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> o Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO(H)<sub>2</sub>.<sup>[135g]</sup>

**Esquema 3.8.**



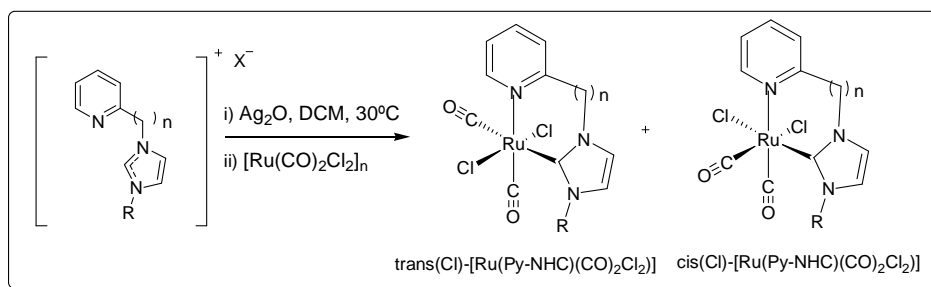
A pesar de que los complejos de tipo [Ru(L)(CO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (L= bpy, bipy o PR<sub>3</sub>) se han estudiado extensivamente en las últimas dos décadas, no se habían descrito complejos octaédricos con L=py-NHC hasta estos últimos años.

La reacción de sales de piridin-imidazolio con un metileno puente en presencia de un exceso de Ag<sub>2</sub>O en DCM rindió los correspondientes carbenos de plata. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar los restos de Ag<sub>2</sub>O sin reaccionar. El filtrado se trató con el precursor de Ru(II), [Ru(CO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]<sub>n</sub>, para dar una mezcla de complejos con configuraciones *trans*(Cl)-*cis*(CO) y *cis*(Cl)-*cis*(CO), que se resolvió mediante columna cromatográfica. Los rendimientos de los productos dependen del disolvente y la temperatura de reacción. Así, en DCM a temperatura ambiente se obtuvieron los isómeros *trans* como productos principales (60-70%) y los isómeros *cis* son minoritarios (10-



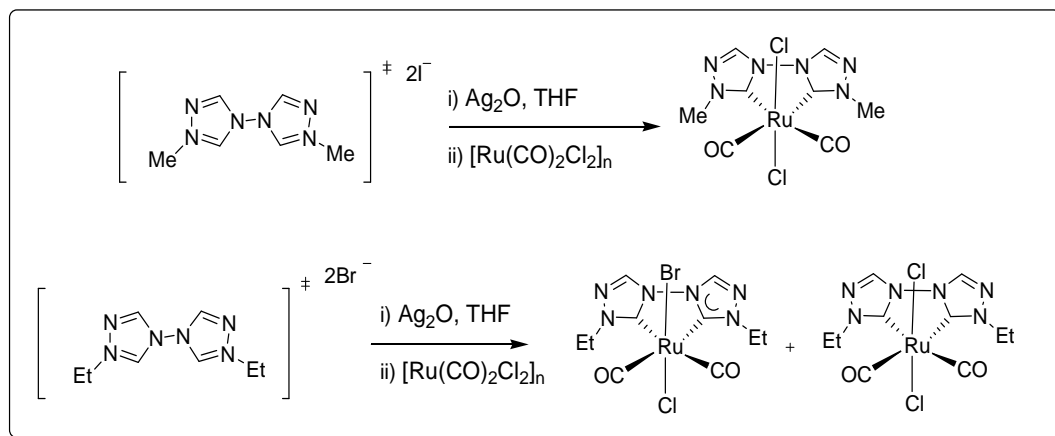
20%). En cambio, en tolueno a reflujo los isómeros *trans* se obtienen al 5-10% mientras que los isómeros *cis* al 70-80% de rendimiento.<sup>[243a]</sup>(Esquema 3.9).

Esquema3.9.



La síntesis de complejos de Ru(II) con ligandos alquil bistriazol-2-ilideno también puede abordarse por transmetalación, tratando los bromuros o yoduros de bistriazolio con  $\text{Ag}_2\text{O}$  y posteriormente con  $[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2]_n$ , pero los rendimientos son muy bajos (10-20%, Esquema 3.10).<sup>[243b]</sup> A destacar que partiendo de bromuros de triazolio se observó que los complejos obtenidos presentaban Cl y Br en su esfera de coordinación, indicando claramente un intercambio entre ambos haluros durante el proceso de transmetalación.

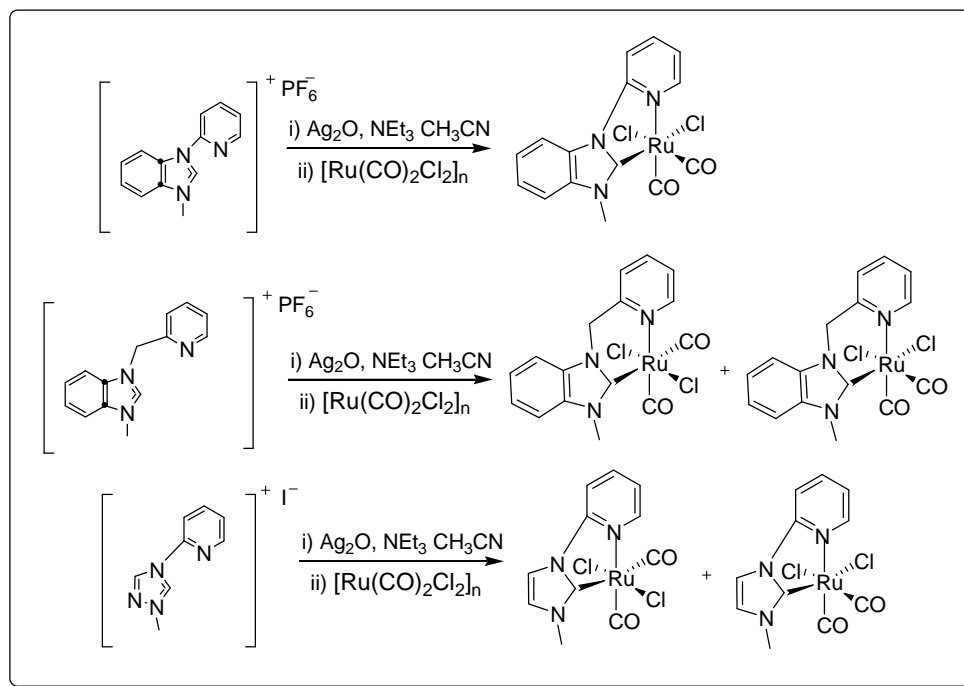
Esquema 3.10.



La determinación estructural del complejo con mezcla de Cl y Br  $[\text{Ru}(\text{L}_2)\text{ClBr}(\text{CO})_2]$  mostró que los átomos de Cl y Br se colocan de forma desordenada ocupando las vacantes de coordinación al 50:50. Los espectros de RMN mostraron tan solo un grupo de señales consistentes con la estructura para el complejo  $[\text{Ru}(\text{L}_2)\text{ClBr}(\text{CO})_2]$ . De forma similar también se intentaron

sintetizar, en diclorometano o en metanol a temperatura ambiente, los complejos de Ru(II) con ligandos NHC derivados de triazol, bencimidazol e imidazol funcionalizados con piridina (**esquema 3.11**).<sup>[244]</sup> Sin embargo para generar el carbeno de los ligandos bencimidazólicos se requirió Et<sub>3</sub>N como base adicional al Ag<sub>2</sub>O.

**Esquema 3.11.**



## 2. Resultados y discusión

El principal objetivo del trabajo experimental desarrollado en esta Memoria es la síntesis de complejos de Ru(II) con ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico(Ru(II)-NHC). Para ello, y empleando los precursores de ligandos NHC descritos en el Capítulo 2, se exploraron las vías sintéticas descritas en los antecedentes.

### 2.1. Síntesis de complejos Ru(II)-NHC bidentados

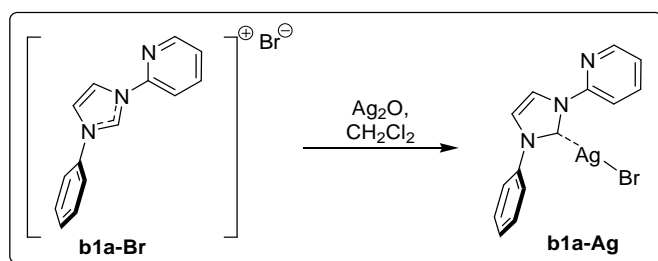
La síntesis de complejos de rutenio mediante la generación de los carbenos libres bidentados-*N,C* de (**b1a-Br** a **b4a-Br** y **b1b-Br** a **b4b-Br**) o tridentados-*N,N,C* de (**t2x-Br** a **t2z-Br** y **t3x-Br** y **t3z-Br**) por tratamiento con las bases fuertes descritas en los antecedentes (tBuOK, KHDMS o NaH) no fue posible, pues las mezclas finales de reacción resultaron irresolubles. En cambio, la formación de carbenoides de plata mediante tratamiento de los bromuros de imidazolio citados con Ag<sub>2</sub>O, siguiendo la metodología descrita anteriormente, resultó sencilla y fiable ya que los complejos Ag(I)-NHC resultantes pueden transmetalizar fácilmente el carbeno, tal y como hemos visto en los antecedentes.

#### 2.1.1. Síntesis de Complejos Ag-(NHC) y su comportamiento en disolución

El tratamiento del bromuro **b1a-Br** con 1 equivalente de Ag<sub>2</sub>O en diclorometano permitió aislar el complejo plata (**b1a-Ag**) con un 59% de rendimiento (**esquema 3.12**). El análisis de <sup>1</sup>H RMN mostró la desaparición del protón a campo alto (ca. 11,99 ppm), característico del precursor de carbeno **b1a-Br**, y un ligero desplazamiento de las señales correspondientes al grupo imidazol. Sin embargo, no se apreció una variación significativa de los desplazamientos correspondientes a los protones de la piridina, lo que apunta a que el nitrógeno piridínico (N1<sub>py</sub>) no se coordina con la plata. El análisis de masas apuntó a un ión molecular M<sup>+</sup> acorde con una estequiometría [Ag(L)<sub>2</sub>][AgBr<sub>2</sub>], pero tal y como veremos a continuación los iones [Ag(L)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> pueden generarse también a partir de AgBr(L) en las propias condiciones de análisis MS.

La conversión de las sales de imidazolio a carbenos de plata es completa por este método, y los carbenoides así obtenidos pueden ser usados para la transmetalación sin más purificación que un proceso de filtrado.

**Esquema 3.12.**



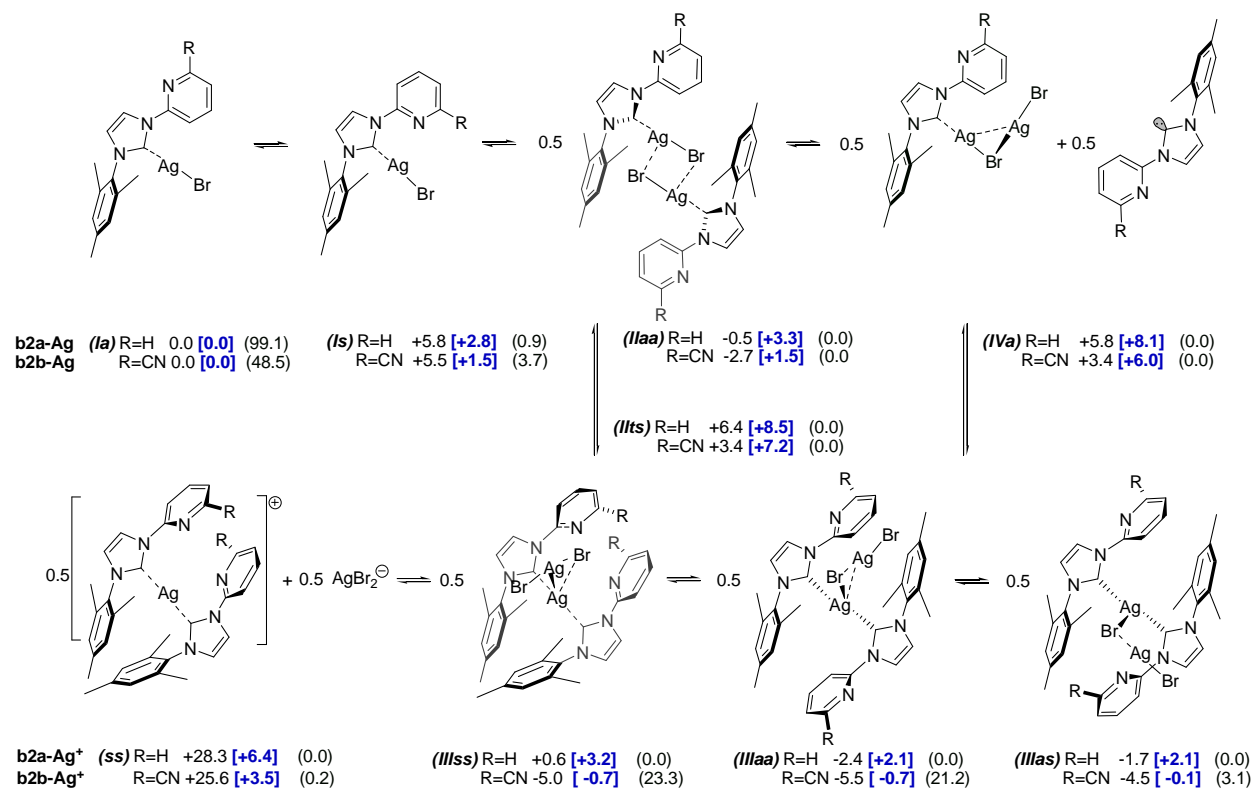
Los complejos de Ag(I)-NHC-piridina muestran una variada disposición de los ligandos en estado sólido como consecuencia de mínimas variaciones estructurales de los ligandos. Así, se ha descrito el complejo bromuro de [3-(2,6-diisopropilfenil)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]plata(I) cristalizado<sup>[211]</sup> en una conformación de  $\text{AgBr(L)}$  similar a la descrita en el **esquema 3.12** para **b1a-Ag**, donde se observa una disposición *anti* del ángulo diedro  $\text{N1}_{\text{py}}\text{-C2}_{\text{im}}$ . En cambio, la sustitución de 2-piridilo por 2-piridilmetilo en el mismo ligando indujo la formación en estado sólido de la estructura catiónica  $[\text{Ag(L)}_2]^+$ .<sup>[211]</sup> Sin embargo el mínimo cambio del grupo 2,6-diisopropilfenilo por 2,4,6-trimetilfenilo en el complejo anterior, para dar el bromuro de [3-mesitil-1-(2-piridilmetil)imidazol-2-ilideno]plata(I) mostró en difracción de Rayos X un dímero  $[\text{Ag}(\mu\text{-Br})(\text{L})]_2$ ,<sup>[211]</sup> similar a la estructura (II) del **esquema 3.13**, probablemente favorecido por interacciones tipo  $\pi\text{-}\pi$  entre<sup>[237]</sup> las piridinas y los grupos mesitilo pertenecientes a diferentes dímeros. De forma similar, las principales fuerzas que dirigen la cristalización en el caso del cloruro de [2-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ilideno]plata(I)<sup>[237]</sup> proporcionan una mezcla de  $\text{AgCl(L)}$  monomérico y el par iónico  $[\text{Ag(L)}_2][\text{AgCl}_2]$  presentando interacciones  $\pi\text{-}\pi$  entre ligandos e interacciones halógeno...Ag y Ag...Ag. Todo ello nos llevó a preguntarnos cual sería la estructura de los complejos Ag(I)-NHC-piridina que se describen en esta Memoria en disolución.

A pesar del gran número de artículos sobre la estructura de complejos Ag(I)-NHC en estado sólido, poco se sabe sobre su comportamiento en disolución. Conocer dicho comportamiento puede clarificar mucho su alcance y limitaciones como agentes de transferencia de carbenos. Así que dentro del grupo de investigación hemos realizado un estudio de RMN, apoyado con cálculos DFT, de las especies más probables de complejos Ag(I)-NHC en disolución con ligandos bidentados derivados de 3-mesitil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno. Este tipo de ligandos son lo suficientemente rígidos, voluminosos y cóncavos como para restringir mucho los posibles grados de libertad y detectar claramente interacciones entre grupos de distintos ligandos en RMN.

Todas las señales de la resonancia de H y C de los complejos **b2a-Ag** y su 6-ciano derivado **b2b-Ag** se asignaron satisfactoriamente a través de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ -NOESY,  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HETCOR y HMBC RMN. Los desplazamientos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  imidazólicos fueron los esperados para este tipo de complejos. Cabe destacar, que no se observa señal del desplazamiento químico del carbono carbénico  $\text{C2}_{\text{im}}$  del complejo **b2a-Ag** en  $\text{CDCl}_3$  en condiciones standard de un experimento APT, aunque se observó un singlete ancho sin acoplamiento C-Ag a 182,5ppm utilizando la secuencia más habitual para los experimentos en  $^{13}\text{C}$ , CPD (*carbon proton decoupled*), acompañado de una señal clara en el espectro HMBC. En cambio, se necesitaron disoluciones muy concentradas de **b2b-Ag** en  $\text{CDCl}_3$  para detectar el  $\text{C2}_{\text{im}}$  en experimentos CPD  $^{13}\text{C}$ -RMN y HMBC como una señal ancha centrada a 186,0 ppm que puede observarse más fácilmente aumentando el LB hasta un factor de 10, tal y como un trabajo anterior recomienda.<sup>[245]</sup> El hecho de que no se aprecien las constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}$ - $^{107,109}\text{Ag}$  en muchos espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN de carbenos de plata, se ha venido interpretando como resultado de un equilibrio '*fluxional*' o de migración concertada de un ligando carbénico desde una molécula de carbeno de plata a otra, como ya se propuso en base a medidas de conductividad de disoluciones

de bromuro de (1,3-dietilbenzimidazol-2-ylideno)plata(I) ( $\delta$  C<sub>2im</sub> 188 ppm)<sup>[75c]</sup> o de experimentos de <sup>13</sup>C-RMN a temperatura variable de otros imidazolios de plata enriquecidos con <sup>13</sup>C.<sup>[163, 246]</sup> El cómo ocurre realmente ese supuesto equilibrio es algo que no está claro. Además los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN de los complejos AgX(L) y [Ag(L)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> descritos en la literatura son muy similares,<sup>[75c, 247]</sup> y los desplazamientos de <sup>13</sup>C RMN calculados mediante el método GIAO B3LYP de las especies que aparecen en el **Esquema 3.13** son también bastante similares. Por otro lado, la espectroscopía de masas con electrospray es una técnica de poco valor para diferenciar entre las especies Ag(I)-NHC porque bajo las condiciones experimentales se produce la conversión de especies Ag(L)X en [Ag(L)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.<sup>[211, 248]</sup> Por todo ello, se decidió atacar el problema mediante un análisis de las especies y sus confórmeros en base a cálculos DFT en fase gas (M06) y en disolución de cloroformo (contribución energética del disolvente según SMD mPW1PW91) como se describe en el **Esquema 3.13** para las diferentes especies de **b2a-Ag** y **b2b-Ag**: monómeros (confórmeros *Ia* y *Is*), dímeros (confórmeros *Ilaa*), pares iónicos (confórmeros *IIIss*, *IIIas* y *IIIaa*), disociación del ligando (confórmeros *IVa*) y los iones libres AgBr<sub>2</sub><sup>-</sup> acompañados de los cationes **b2a-Ag<sup>+</sup>** y **b2b-Ag<sup>+</sup>** (confórmeros *ss*). Se descartaron las estructuras dimeras dicatiónicas, como [Ag(L<sub>H/CN</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+2</sup> similares a las propuestas anteriormente para otros complejos de plata con ligandos bidentados basados en pirazol-NHC<sup>[249]</sup> y piridina-NHC <sup>[250]</sup> y aniones poco coordinantes como BF<sub>4</sub><sup>-</sup> o PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, pues presentan energías por encima de 20 kcal/mol respecto (*Ia*).

**Esquema 3.13.** Diferencias de energía libre de Gibbs ( $\Delta\Delta G^\circ$  en kcal de ligando) en fase gas (M06/SDD(Ag):6-31+G(d,p)+BSSE; números en texto plano) e incluyendo la energía de solvatación en cloroformo [SMD mPW1PW91/SDD(Ag):6-31G(d); **negrita entre corchetes**]. Se indican también las poblaciones (% distribución del ligando, texto plano entre paréntesis) predichas en disolución 0,05 M de cloroformo para las diferentes especies de **b2a-Ag** y **b2b-Ag**. Sólo se muestran los conformeros más estables de cada especie. Ángulos dihedros NHC-pyridine ( $C_{2im}-C_{3py}$ ) medidos en fase gas: **b2a-Ag** (*Ia*) 24,6°, (*Is*) 143,1°, (*Ilaa*) 35,0°, (*IIIaa*) 32,6°, (*IIIss*) 43,5°; **b2b-Ag** (*Ia*) 20,4°, (*Is*) 132,7°, (*Ilaa*) 33,9°, (*IIIaa*) 33,6°, (*IIIss*) 55,0°; **b2a-Ag<sup>+</sup>**(*ss*) 151,4°; **b2b-Ag<sup>+</sup>**(*ss*) 160,5°.



Como se muestra en el **esquema 3.13**, el complejo monomérico  $\text{AgBr}(\text{L}_\text{H}/\text{CN})$  con una disposición *syn* del nitrógeno piridínico y el metal (conformero *Is*) está desfavorecido en fase gas ( $>5,5$  kcal/mol) con respecto a la orientación *anti* (conformero *Ia*). Sin embargo, el efecto disolvente disminuye la diferencia de energía libre entre ambos conformeros, hasta sólo 1,5 kcal/mol en el caso del ciano derivado **b2b-Ag**.

Las especies diméricas  $[\text{Ag}(\mu\text{-Br})(\text{L}_\text{H}/\text{CN})]_2(\text{II})$  y pares iónicos  $[\text{Ag}(\text{L}_\text{H}/\text{CN})_2][\text{AgBr}_2]$  (*III*) en el **Esquema 3.13** son más estables que las monoméricas  $\text{AgBr}(\text{L}_\text{H}/\text{CN})$  (*I*) en fase gas, pero la abundancia de (*II*) y (*III*) en disolución está penalizada por la energía de solvatación frente a (*I*). De hecho la predicción M06+SMD indica que (*Ia*) sería la especie casi exclusiva en disoluciones de cloroformo de **b2a-Ag**. La introducción de un sustituyente ciano en el ligando carbénico ( $\text{L}_\text{CN}$ ) disminuye su carácter donador con respecto a  $\text{L}_\text{H}$  y por tanto algunas de las especies de **b2b-Ag** deberían estabilizarse más con dadores de electrones adicionales, como los átomos de bromo o plata en (*II*), (*III*) y (*IV*), que en el caso de los complejos de **b2a-Ag**. Así queda de manifiesto en el **esquema 3.13**, donde sólo se representa el conformero más estable de cada especie de **b2a-Ag** y **b2b-Ag**. Dentro de los pares iónicos (*III*) el conformero más estable es el que corresponde a una disposición pseudo-paralela de los dos ligandos cuando  $\text{N1}_{\text{py}}$  y  $\text{C2}_{\text{im}}$  presentan una conformación *syn* (*IIIss*), pero se prefiere la anti-paralela cuando  $\text{N1}_{\text{py}}$  y  $\text{C2}_{\text{im}}$  están en conformaciones *anti-syn* (*IIIas*) o *anti-anti* (*IIIaa*). Sin embargo en los cationes **b2a-Ag<sup>+</sup>** y **b2b-Ag<sup>+</sup>** todos los conformeros más estables *syn-syn* (*ss*), *anti-syn* (*as*), y *anti-anti* (*aa*) presentan disposiciones pseudo-paralelas de los dos ligandos. Dentro de ellos, **b2a-Ag<sup>+</sup>** y **b2b-Ag<sup>+</sup>**(*ss*) son claramente los cationes más estables en fase gas y en disolución, mientras que (*as*) y (*aa*) están muy cerca en energía entre sí cuando la permitividad del disolvente es muy alta. A pesar de la gran diferencia estructural que refleja el **esquema 3.13** para (*I*), (*II*), (*III*) y los cationes, todas



estas especies están separadas por muy pocas Kcal/mol. Esto hace que pequeños errores en los cálculos energéticos, tanto en fase gas como en disolución, produzcan grandes diferencias en cuanto a las conclusiones sobre la abundancia de las especies en disolución. Al nivel de cálculo empleado M06/SDD(Ag):6-31+G(d,p)+BSSE+SMD-mPW1PW91/SDD(Ag):6-31G(d), el análisis de la población de las especies que refleja el **esquema 3.13** (entre paréntesis figura la distribución del ligando en %) pone de manifiesto que **b2a-Ag** en disolución 0,05M en cloroformo estará casi exclusivamente (99%) como su monómero *anti* (*Ia*) y el NOE de H3<sub>py</sub> con H5<sub>im</sub> debería ser muy débil. De hecho no se observa experimentalmente dicho NOE.

Sin embargo, en disolución 0,05M de cloroformo, el ciano derivado **b2b-Ag** debiera ser una mezcla de aproximadamente 50:50 de monómeros (*I*) y pares iónicos (*III*). El monómero *anti* (*Ia*) de **b2b-Ag** debería ser la especie mas abundante (48%), pero con cantidades significativas de los pares iónicos *syn-syn* (*IIIss*, 23%), *anti-anti* (*IIIaa*, 21%), y *anti-syn* (*IIIas*, 3%), así como del monómero *syn* (*Is*, 4 %). Por tanto la cantidad de ligandos LCN que presentan una conformación *syn* (*Is*, *IIIss* y la mitad de los presentes en *IIIas*) suponen un 29% del total. Con una población *syn* tan elevada habría que esperar que se pudiera detectar la interacción dipolar H3<sub>py</sub>/H5<sub>im</sub> en los experimentos NOESY. Efectivamente se midió NOE para la interacción H3<sub>py</sub>/H5<sub>im</sub> (intensidad 4,3 10<sup>4</sup>) en una disolución de **b2b-Ag** en CDCl<sub>3</sub> 0,05 M, que además se puede estimar bastante aproximadamente (5,8 10<sup>4</sup>) a partir de las poblaciones *Is*, *IIIss*, y *IIIas* del **esquema 3.13** y de las distancias H3<sub>py</sub>-H5<sub>im</sub> de cada conformero (2,621, 2,683 y 2,309 Å respectivamente), usando como referencia la intensidad NOE y distancias H3<sub>ph</sub>/2-metil<sub>ph</sub>. Lógicamente si se incrementa la permitividad del disolvente se incrementará la concentración de cationes presentes en disolución en detrimento de monómeros, dímeros y pares iónicos (*I*), (*II*), (*III*). La población de especies deducida a igual nivel de cálculo en DMSO también permite una predicción bastante aproximada de la intensidad NOE H3<sub>py</sub>/H5<sub>im</sub>

tanto para **b2a-Ag** ( $10,0 \cdot 10^4$  estimada.,  $11,8 \cdot 10^4$  medida) como para **b2b-Ag** ( $15,8 \cdot 10^4$  est.,  $11,4 \cdot 10^4$  med.). **Tabla 3.1**

**Tabla 3.1.** Intensidades predichas de las intensidades NOE ( $I_{pre}$ ) de interacciones dipolares entre hidrógenos dentro de las especies de AgBr(L<sub>H</sub>/CN) en disolución.

Comp, (disolvente)	Interaction Dipolar (Especie)	$I_{NOE}^a$ ( $\cdot 10^4$ ) [%]	$r^b$ (Å)	$I_{est}^c$ ( $\cdot 10^4$ )	Población (%) <sup>d</sup>	$I_{pre}$ ( $\cdot 10^4$ ) [%]
<b>b2a-Ag</b> (CHCl <sub>3</sub> )	2,6-Me/H3,5 <sub>ph</sub>	69,0	2,343	referencia <sup>f</sup>	100,0	
	H3 <sub>py</sub> /H5 <sub>im</sub>	<b>0,0 [0,0]</b>				<b>0,3 [0,7]</b>
	(I s)		2,416	28,7	0,9	
	(III ss)		2,496	23,6	0,0	
	(III as)		2,424	28,1	0,0 <sup>g</sup>	
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (ss)		2,275	41,2	0,0	
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (as)		2,257	43,2	0,0 <sup>g</sup>	
<b>b2b-Ag</b> (CHCl <sub>3</sub> )	2,6-Me/H3,5 <sub>ph</sub>	81,3	2,343	referencia <sup>f</sup>	100,0	
	H3 <sub>py</sub> /H5 <sub>im</sub>	<b>4,3 [11]</b>				<b>5,8 [14]</b>
	(I s)		2,621	20,7	3,7	
	(III ss)		2,683	18,0	23,3	
	(III as)		2,309	44,4	3,1 <sup>g</sup>	
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (ss)		2,180	62,7	0,2	
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (as)		2,221	56,0	0,0 <sup>g</sup>	
<b>b2a-Ag</b> (DMSO)	2,6-Me/H3,5 <sub>ph</sub>	116,8	2,343	referencia <sup>f</sup>	100,0	
	H3 <sub>py</sub> /H5 <sub>im</sub>	<b>11,8 [20]</b>				<b>10,0 [17]</b>
	(I s)		2,416	48,1	7,2	
	(III ss)		2,496	39,5	0,0	
	(III as)		2,424	47,7	0,0 <sup>g</sup>	
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (ss)		2,275	69,0	6,9	
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (as)		2,257	72,3	4,8 <sup>g</sup>	

<b>b2b-Ag</b> (DMSO)	2,6-Me/H3,5 <sub>ph</sub>	27,0	2,343	referencia <sup>f</sup>	100,0
	H3 <sub>py</sub> /H5 <sub>im</sub>	<b>11,4 [84]</b>			<b>15,8 [117]</b>
	(I s)		2,621	6,9	13,3
	(III ss)		2,683	6,0	0,0
	(III as)		2,309	14,7	0,0 <sup>g</sup>
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (ss)		2,180	20,8	69,5
	3 <sub>H</sub> <sup>+</sup> (as)		2,221	18,6	4,7 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Intensidad NOE medida en experimentos RMN de disoluciones 0,05 M a 300°K. Entre corchetes figura la intensidad expresada en % respecto a la referencia (ver nota<sup>f</sup>). <sup>b</sup> Distancia más corta entre los protones dentro del conformero. <sup>c</sup> Estimated NOE intensidad NOE estimada usando como referencia las distancias y un medio de la intensidad NOE entre 2,6-Me y H3,5<sub>ph</sub> suponiendo un valor de  $k_{est}$  y  $k_{ref}$ : similar.

$$\frac{I_{est}}{I_{ref}} = \frac{k_{est} r_{ref}^6}{k_{ref} r_{est}^6} \approx \frac{r_{ref}^6}{r_{est}^6}$$

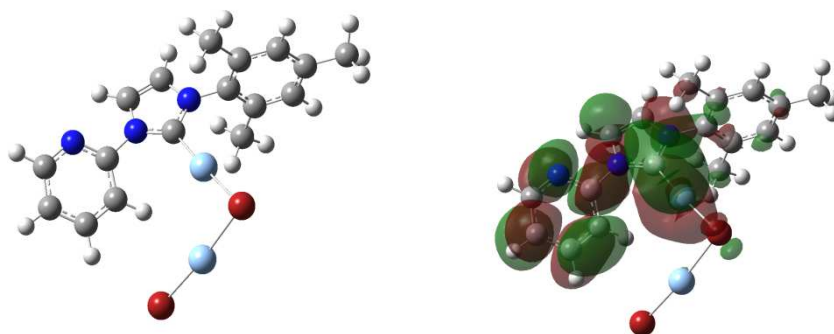
<sup>d</sup> Población de cada especie en disoluciones  $C_0=0,05$  M, expresado como % de distribución del ligando y deducida de los cálculos M06+SMD. <sup>e</sup> En la intensidad usada como referencia hay dos interacciones equivalentes 2-Me/H3<sub>ph</sub> and 6-Me/H5<sub>ph</sub> en cada ligando, y por tanto se utiliza la mitad de su intensidad  $I_{NOE}$  a la distancia indicada. <sup>g</sup> Sólo la mitad de los ligandos del conformero indicado presentarán NOE a distancia indicada y la otra mitad exhibirán NOE's de intensidad despreciable.

Como conclusión, el análisis termodinámico global desarrollado revela la presencia de múltiples especies Ag-NHC en disolución separadas por pocas kcal/mol. Así, no debería ser extraño que mínimas modificaciones en la estructura del ligandos desplacen la preferencia de especies monoméricas neutras, dímeros o aductos a especies iónicas, como consecuencia de las interacciones estereo-electrónicas entre ligandos y/o efectos del disolvente. El aumento de la fortaleza del enlace Ag-carbeno inhibe la formación de  $[Ag(L)_2]^+$  y previene la formación de un equilibrio entre  $AgX(L)$  y  $[Ag(L)_2]^+$ , como se ha propuesto anteriormente.<sup>[237]</sup> De hecho, el fuerte carácter dador electrónico del ligando **b2a** con respecto a **b2b**, calculado en 2,0 kcal/mol a partir de la disociación del ligando en el monómero (*Ia*), y la menor energía de

solvatación en 5 kcal/mol, son suficientes para bloquear el equilibrio con el par iónico (*IIIa*) en **b2a-Ag** pero no en **b2b-Ag** como muestra el **esquema 3.13**.

El **esquema 3.13** también plantea una cuestión de importancia no considerada hasta la fecha. El equilibrio entre las especies (*II*) y (*III*) no sólo es posible mediante un mecanismo concertado de transferencia de carbeno desde una plata a la otra dentro de una especie dimérica, sino que también es posible por disociación de un carbeno libre ( $L_{H/CN}$ ) para dar el complejo bimetalico (*IV*). Posteriormente el carbeno libre reingresaría por ataque sobre la plata más electrófila de (*IV*) (**figura 3.2**) para formar el par iónico (*III*). Ni para la disociación de ( $L_{H/CN}$ ), ni para su reingreso hemos encontrado estado de transición en fase gas. Como indica el **esquema 3.13**, este mecanismo en dos pasos presenta una energía muy similar a la del estado de transición del mecanismo concertado tanto en fase gas como en disolución (por ej. 8,1 kcal para (*IVa*) y 8,5 kcal para el TS del mecanismo concertado de **b2a-Ag** en  $CHCl_3$ ). La energía necesaria para alcanzar el TS o la disociación de ligando por mol de especie química en  $CHCl_3$  estaría entre 17,0/16,2 kcal/mol (concertado/por pasos) para **b2a-Ag** y 14,2/12,0 kcal/mol (concertado/por pasos) para **b2b-Ag**. Valores bastante próximos al determinado experimentalmente mediante medidas de VT- $^1H$ -RMN (11,2 kcal/mol)<sup>[163]</sup> para la energía libre de activación en el equilibrio entre las especies del bromuro de (1-mesitil-3-metilimidazol-2-ilideno)plata(I). Por tanto es muy posible que ambos mecanismos sean importantes en el proceso de equilibrio entre las especies de carbenos de plata.

**Figura 3.2.** Representación 3D de la especie (IVa) de **b2a-Ag** y su orbital LUMO



La generación en el medio de la especie (IV) conlleva la liberación al medio de la mitad de los carbenos presentes en los monómeros (I) a un coste energético bajo. Esto podría facilitar la transferencia de carbenos de los complejos de plata a otros metales o al medio. En este sentido destacar que diversos autores han usado como organocatalizadores, o podido atrapar con electrófilos, los carbenos liberados por tratamiento térmico de carbenos de plata tipo (III).<sup>[251]</sup>

A la vista del estudio energético mostrado en el **esquema 3.13** queda claro que las estructuras en fase gas son los pares iónicos (III) con una energía de transición desde los monómeros (I) o dímeros (II) menor de 16 kcal/mol, fácilmente alcanzable en las condiciones energéticas de determinación del espectro de masas. Por ello no debe extrañar observar iones  $[\text{Ag}(\text{L})_2]^+$  como las especies más abundantes en MS, aún partiendo de monómeros  $\text{AgBr}(\text{L})$  (I).

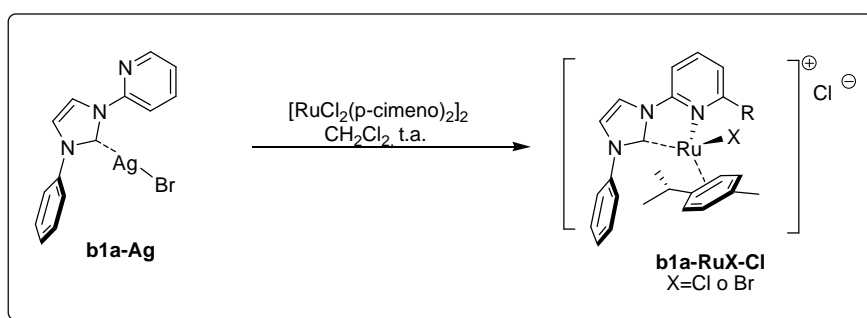
### 2.1.2. Síntesis de carbenos Ru(II)-NHC bidentados mediante transmetalación

Se estudió en primer lugar la influencia de la fuente de rutenio. Para ello, se hizo el complejo Ag(I) **b1a-Ag** con  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  en diclorometano a temperatura ambiente no observándose reacción. Posteriormente, se ensayaron condiciones más drásticas tratando **b1a-Ag** con  $\text{RuCl}_2[\text{PPh}_3]_3$  en tolueno a 85 °C y tampoco se observó reacción. Posiblemente, esta falta de reactividad en la

transmetalación con  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  sea debida al mayor impedimento estérico en el entorno del rutenio, introducido por los ligandos trifenilfosfina, que impiden la aproximación de los reactivos con la orientación adecuada y por lo tanto la posterior transmetalación del carbono carbénico al rutenio.<sup>[252]</sup>

Posteriormente, se llevó a cabo la síntesis de cloruro(1-) de cloruro(1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil)-3-fenilimidazol-2-ilideno]rutenio(1+)(**b1a-RuX-Cl**) mediante transmetalación del carbeno de plata **b1a-Ag**, utilizando  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  como fuente de rutenio en diclorometano a temperatura ambiente (**esquema 3.14**). Se obtuvo el complejo como un sólido marrón con brillo metálico. El análisis de  $^1\text{H}$  RMN confirmó la coordinación de *p*-cimeno al centro metálico con la aparición de 4 señales de  $^1\text{H}$  correspondientes a los átomos de hidrógeno aromáticos del cimeno con desplazamientos entre 5,7 y 4,6 ppm.

**Esquema 3.14.** Síntesis de **b1a-RuX-Cl** mediante transmetalación de **b1a-Ag**

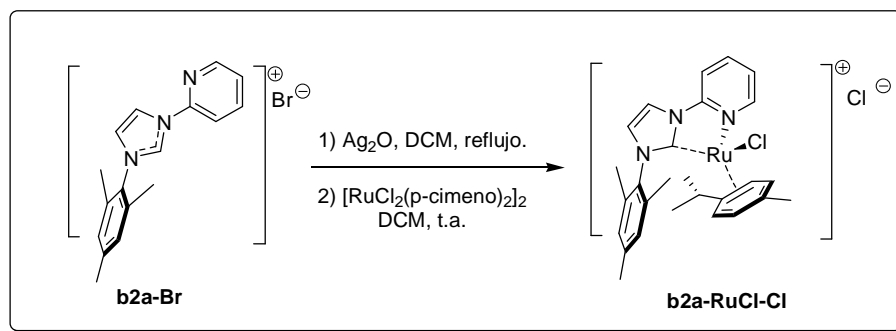


La síntesis de **b1a-RuX-Cl** realizada en un solo paso, o “one-pot”, a partir del bromuro de imidazolio **b1a-Br** y  $\text{Ag}_2\text{O}$  en DCM, con posterior adición de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  al mismo medio, produjo rendimientos similares del complejo de rutenio sin necesidad de aislar el complejo de plata. Así que en general se adoptó la metodología en un solo paso para la obtención de complejos de rutenio tipo ‘half-sandwich’, como es el caso de **b1a-RuX-Cl**. Con la técnica de MS que dispone el Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI) la UPNA, sólo pudimos identificar un ion positivo de 492,0 m/z correspondiente

con la masa de cloruro(1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil)-3-fenilimidazol-2-ilideno]rutenio(1+) dentro de un espectro complejo, en cuanto a roturas detectadas. Posteriores análisis ESI-MS o HRMS realizados en el SAI de la Universidad de Zaragoza para esta serie de complejos evidenciaron la presencia adicional de cationes donde átomos de Cl eran sustituidos por Br. Dicha sustitución tiene lugar en proporción variable dependiendo tanto del método de purificación utilizado como del impedimento estérico que ejercía el sustituyente en la posición 3 del imidazol ( $N3_{im}$ ). Por ello utilizamos el acrónimo **b1a-RuX-Cl** donde X refleja la posibilidad de que el catión presente Br coordinado al metal además del mayoritario Cl. Inicialmente nos sorprendió el intercambio de ligando Cl/Br detectado en los cationes pues usando un método similar y con ligandos bidentados NHC similares, 1-(2-piridilmetil) en lugar de 1-(2-piridil), los autores no comentaron nada al respecto.<sup>[133b]</sup> Tampoco otros autores comentaron nada sobre un posible intercambio de haluros en la esfera de coordinación del rutenio cuando trataron bromuros o yoduros de 1-(2-piridilmetil) o 1-(2-piridil)imidazolio con  $RuCl_2(CO)_2$ <sup>[243a, 244]</sup> o con  $RuCl_3(NO)$ <sup>[132e]</sup> en presencia de  $Ag_2O$ . Sin embargo, sí se han publicado intercambios de I/Cl en la esfera del rutenio cuando se desprotonan yoduros de imidazolio mediante  $NEt_3$  y se transfiere el carbeno a  $[RuCl_2(p-cimeno)]_2$ .<sup>[97]</sup> Estos mismos autores proponen adicionar al medio IK para la obtención de selectiva de  $RuI_2(NHC)$ .

La influencia del tamaño del sustituyente en  $N3_{im}$  en el intercambio Br/Cl resulta evidente cuando se realiza la síntesis del cloruro(1-) de cloruro(1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno]rutenio(1+) (**b2a-RuCl-Cl**) en un solo paso a partir del correspondiente bromuro de imidazolio (**b2a-Br**),  $Ag_2O$  y  $[RuCl_2(p-cimeno)]_2$  en DCM que permitió aislar el complejo de rutenio **b2a-RuCl-Cl** con rendimientos superiores al 70% (**esquema 3.15**) y cuyo HRMS sólo detecta presencia muy residual del catión bromado **b2a-RuBr<sup>+</sup>**.

**Esquema 3.15.** Síntesis “one-pot” de **b2a-RuCl-Cl**.

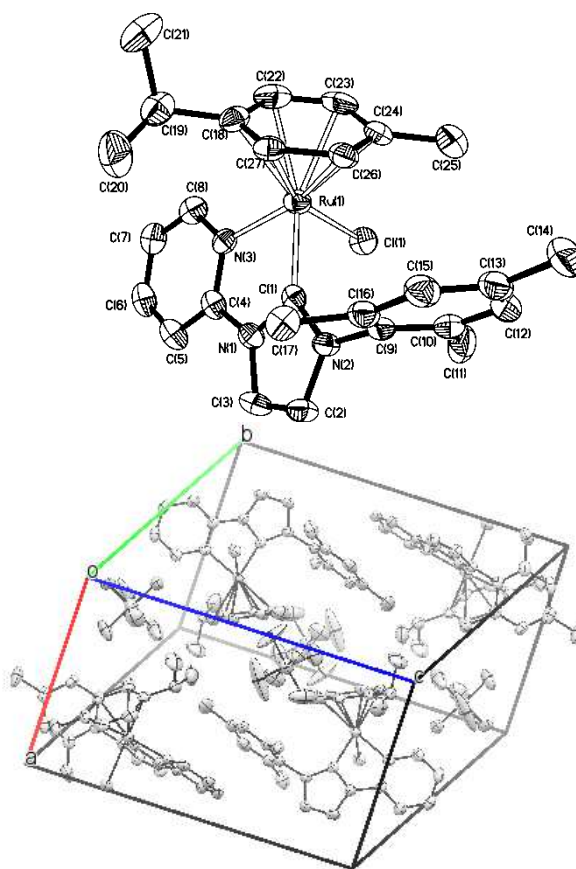


Nuestro trabajo evidencia que es posible la síntesis de **b2a-RuCl-Cl** por transmetalación de complejos de plata, frente a otros intentos previos de síntesis a partir del carbeno libre derivados de **b2a** y que condujeron a mezclas irresolubles. En este sentido, Hahn y *col.*<sup>[226]</sup> describieron el aislamiento del carbeno libre derivado de **b2a-Br** por tratamiento ésta con hidruro sódico, y su reacción *in situ* con  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  pero obtuvieron mezclas de complejos no resueltas, cuyo MS evidenció la presencia del ‘half-sandwich’ **b2a-RuCl**<sup>+</sup>, y de cationes sin *p*-cimeno pero con dos y tres unidades de ligando carbénico por centro metálico:  $\text{RuCl}(\mathbf{2a})_2^+$  y  $\text{RuCl}(\mathbf{2a})_2^{2+}$ . Similares resultados obtuvieron empleando  $\text{RuCl}_2[\text{PPh}_3]_3$  como agente aceptor de carbenos.<sup>[226]</sup>

La mayor parte de los trabajos citados anteriormente sobre este tipo de complejos de rutenio utilizan un contraión voluminoso, como el hexafluorurofosfato(1-), mejorando la cristalinidad del complejo y facilitando su elucidación mediante DRX. Así modificamos el método de un solo paso descrito en el **esquema 3.15**, añadiendo  $\text{KPF}_6$  con el objeto de obtener hexafluorurofosfato(1-) de 1-(2-piridil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno]rutenio(1+) (**b2a-RuCl**). Efectivamente una mera filtración y recristalización, mediante difusión lenta de hexanos en una disolución del complejo en diclorometano, permitió rendimientos superiores al 55% de (**b2a-RuCl**) en forma de cristales adecuados para DRX (**Tabla 3.2**).



**Tabla 3.2.** Vista ORTEP al 50% de probabilidad de la estructura de rayos X de **b2a-RuCl** y parámetros de la celda unidad (P 2<sub>1</sub>/c).

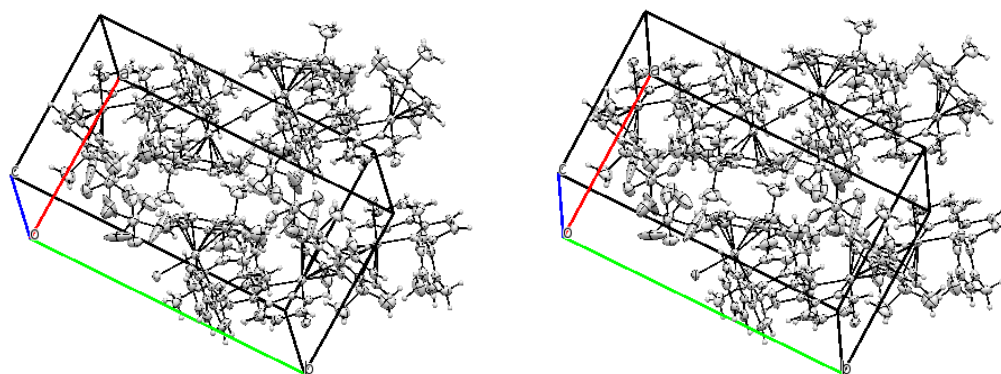


Longitudes (Å)	
a (rojo)	10,4043(18)
b (verde)	16,603(3)
c (azul)	16,55(3)
Ángulos (°)	
α	90,00
β	100,065(3)
γ	90,00

La estructura del complejo **b2a-RuCl** que muestra la difracción de Rayos-X ubica el anión hexafluorurofosfato(1-) fuera de la esfera de coordinación del centro metálico y ocupando el hueco entre C(17), C(20) y C(27), según la numeración de DRX: Es decir entre el 2-Me<sub>ph</sub>, C6<sub>im</sub> y CH<sub>3</sub>-iPr, cuyos hidrógenos están a 2,6-2,8 Å del átomo de F más cercano de PF<sub>6</sub><sup>-</sup>. La celda unidad se organiza de forma que en cada complejo el sistema electrónico π de la piridina

interacciona con el sistema  $\pi$  del grupo mesitilo de otro catión y con el sistema  $\pi$  de otra piridina de un tercer catión, mediante distancias típicas de este tipo de interacción entre los carbonos mas cercanos (3,4Å). Además el plano del grupo cimenos, y su  $\text{PF}_6^-$  asociado, se dispone de forma antiparalela con el mismo plano de otro tercer catión con distancias algo mayores entre los carbonos más cercanos de los cimenos (4,5Å), para dar cabida al anión. Por tanto, el anión  $\text{PF}_6^-$  está en contacto con átomos de H de dos cimenos (2,6Å) de cationes diferentes: con el 4-Me de un cimenos y con el 1-*i*Pr de otro cimenos. En consecuencia, dentro de una celda, el empaquetamiento se realiza por interacciones  $\pi$ - $\pi$  y catión-anión (F...H) según piridina...piridina...mesitilo-cimenos( $\text{PF}_6$ )...cimenos-mesitilo/piridina, etc. El anión  $\text{PF}_6^-$  también hace de nexo de unión entre los cationes de diferentes celdas, estando en contacto cerrado con los H de C(5) y C(3) de un tercer catión (F...HC3<sub>py</sub> y F...HC5<sub>im</sub>: 2,4Å), y también con los H de C(8) y C(22) de un cuarto catión adicional (F...HC6<sub>py</sub> y F...HC2<sub>cy</sub>: 2,4Å). Así pues,  $\text{PF}_6^-$  está en contacto con los H de 4 cationes, y precisamente estas ubicaciones del anión alrededor del catión son perfectamente predichas mediante cálculos DFT (mPW1PW91). Dos cationes adicionales apilados mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  con los 4 anteriores, también presentan algún grupo cercano al anión  $\text{PF}_6^-$ : C(2) del imidazol en un caso (F...HC4<sub>im</sub>: 2,7Å) y C(20)-C(21) del isopropilo en el otro (F...*i*Pr: 2,8Å). En total  $\text{PF}_6^-$  interacciona con H de 6 cationes diferentes a distancias menores de 2,9Å. (**Figura 3.1**)

**Figura 3.1.** Vista en 3D del anión  $\text{PF}_6^-$  y los cationes  $\text{b2a-RuCl}^+$  más cercanos

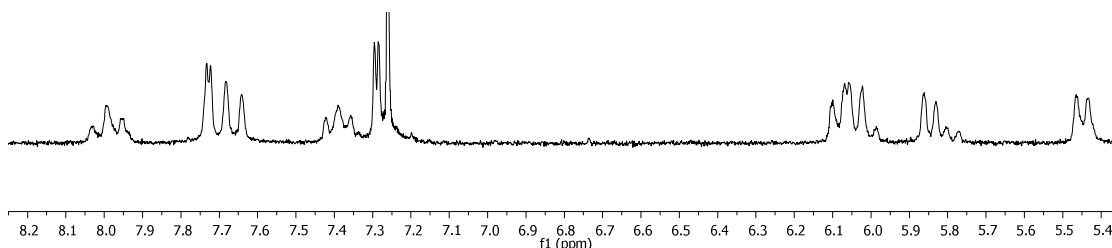


Dentro de cada complejo, la distancia  $\text{C}(1)\text{-Ru}(1)$  es de  $2,018(4)$  Å lo que evidencia el carácter  $\sigma$  del enlace  $\text{C}_{2\text{im}}\text{-Ru}$  y es ligeramente más corta que la presente en los 2-picolilderivados  $2,035$  Å publicados con anterioridad.<sup>[133b]</sup> Menor diferencia se aprecia en la distancia  $\text{N}_{1\text{py}}\text{-Ru}$ , cuyo valor  $\text{N}(3)\text{-Ru}(1)$   $2,092(3)$  Å en **b2a-RuCl** es similar a la de los 2-picolil derivados  $2,096$  Å. El cimeno, con sus 6 electrones  $\pi$ , cubre 3 de las posiciones de coordinación *pseudo*-octaédrica del Ru en el catión. La presión del contraión  $\text{PF}_6^-$  hace que las distancias del Ru(1) a los carbonos del cimeno más próximos C(26)  $2,200(4)$  Å y C(27)  $2,202(4)$  Å sean ligeramente más cortas que las de los más alejados del anión C(22)  $2,233(5)$  Å y C(23)  $2,236(5)$  Å. Todo lo anterior parece indicar que el ligando 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno enlaza más intensamente al metal que el 1-(2-picolil)imidazol-2-ilideno. La distancia  $\text{Cl}(1)\text{-Ru}(1)$   $2,414(1)$  Å es similar a la de otros complejos *pseudo*-octaédricos de Ru con seis átomos coordinantes con una disposición *cis* carbeno y cloro,<sup>[243a]</sup> como ocurre en este caso [ángulo  $\text{Cl}(1)\text{-Ru}(1)\text{-C}(1)$  de  $85,0(1)^\circ$ ]. También se puede determinar que el plano que contiene al grupo mesitilo se dispone perpendicular al plano del imidazol con un ángulo de  $89,6^\circ$  C(16)-C(9)-N(2)-C(21). En cambio, el imidazol y el anillo de piridina son prácticamente coplanares formando un ángulo de  $0,3^\circ$  (C1N1C4N3).

### 2.1.3. Optimización de la síntesis de complejos 'half-sandwich' de rutenio mediante el estudio de masas sobre el intercambio Br/Cl.

La aplicación de la síntesis en un solo paso de complejos tipo 'half-sandwich' de Ru(II) con ligandos bidentados  $\kappa^2$ -N,C, como piridina-NHC, a partir de bromuros de imidazolio, Ag<sub>2</sub>O, [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> y KPF<sub>6</sub> en DCM sólo fue útil cuando el imidazolio estaba sustituido con 3-mesitilo resultando el correspondiente [RuCl(cy)(pyNHC)]PF<sub>6</sub> con mas del 99% de pureza. En los demás casos ensayados (3-fenilo, butilo o metilo) se produjeron intercambios Br/Cl en la esfera de coordinación del Ru en cantidades apreciables según se determinó por HRMS-ESI<sup>+</sup> (usualmente <25% mol del bromo derivado). Sin embargo los desplazamientos de los protones en los espectros <sup>1</sup>H-RMN a 200 MHz para [RuCl(cy)(pyNHC)]PF<sub>6</sub> y [RuBr(cy)(pyNHC)]PF<sub>6</sub> fueron tan parecidos, que a primera vista los espectros de [RuX(cy)(pyNHC)]PF<sub>6</sub> parecían corresponder a un único producto o ligeramente impurificado con el reactivo, como en la **figura 3.2** para el butil derivado **b4a-RuX**.

**Figura 3.2.** <sup>1</sup>H-RMN a 200 MHz y 298K en CDCl<sub>3</sub> de **b4a-RuX**.



Sólo el análisis detallado de los espectros HRMS permitió identificar claramente el intercambio Br/Cl en la esfera de coordinación del metal (**tabla 3.2**). Asumiendo que la relación de intensidad de las señales de HRMS no permite hacer una cuantificación fiable, se estimó la proporción Br/Cl que parece depender no solo de la capacidad coordinante del ligando y su impedimento estérico, sino también de la temperatura de reacción y del eluyente empleado en la cromatografía empleada en la purificación final de la muestra (**tabla 3.3**). La separación en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 5:1) permitió

la purificación completa de **b3a-RuI** de una mezcla **b3a-RuX**, que no se logró en (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 10:1).

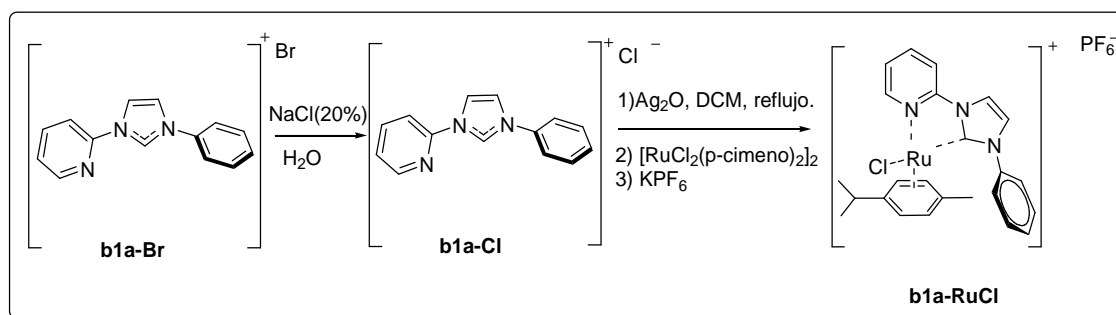
Por tanto para obtener de manera unívoca los complejos ‘*half-sandwich*’ de piridina-NHC-Ru(II) bromados o clorados, los complejos de plata y de rutenio de partida deben portar el mismo anión coordinante. Así sintetizamos **b1a-RuBr** (88%) y **b1a-RuCl** (34%) con el método en un solo paso, pero partiendo del bromuro de imidazolio **b1a-Br** [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> en el primer caso, y del cloruro de imidazolio **b1a-Cl** y [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> en el segundo caso. El reactivo [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> puede prepararse<sup>[253]</sup> con rendimientos del 89% mediante intercambio aniónico de [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> en un sistema bifásico NaBr sat/ cloroformo. El análisis elemental de [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> fue correcto, pero en su espectro ESI-HRMS de [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> no se observa el ión M<sup>+</sup> y solo muy ligeramente el [Ru<sub>2</sub>Br<sub>3</sub>(cym)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (0,5%). Las especies mayoritarias en el ESI-HRMS correspondieron a la sustitución del halógeno por el metanol usado en la preparación de la muestra: [Ru<sub>2</sub>(cym)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100%), [Ru<sub>2</sub>Br(cym)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5%), [Ru<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(cym)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>O)]<sup>+</sup> (40%). No se encontraron especies cuya m/z correspondiera a la presencia de cloro en las mismas.

Tabla 3.3.

$\text{R}=\text{Me,Bu, Ph, Mes} \quad \text{R}'=\text{H, CN}$

Entrada	Compuesto	R	R'	Rdto %	RuCl %	RuBr %
1	b1a-RuX-Cl	Fenilo	H	79	-	-
2	b1a-RuX	Fenilo	H	79	79,3	20,7
2	b1b-RuX	Fenilo	CN	19	84,7	15,3
3	b2a-RuCl	Mesitilo	H	55	-	-
4	b2b-RuCl	Mesitilo	CN	66	99,4	0,6
5	b3a-RuX	Metilo	H	----	----	----
6	b3b-RuX	Metilo	CN	19	76,0	24,0
7	b4a-RuX	Butilo	H	80	95,5	4,5
8	b4b-RuX	Butilo	CN	62	85,9	14,1

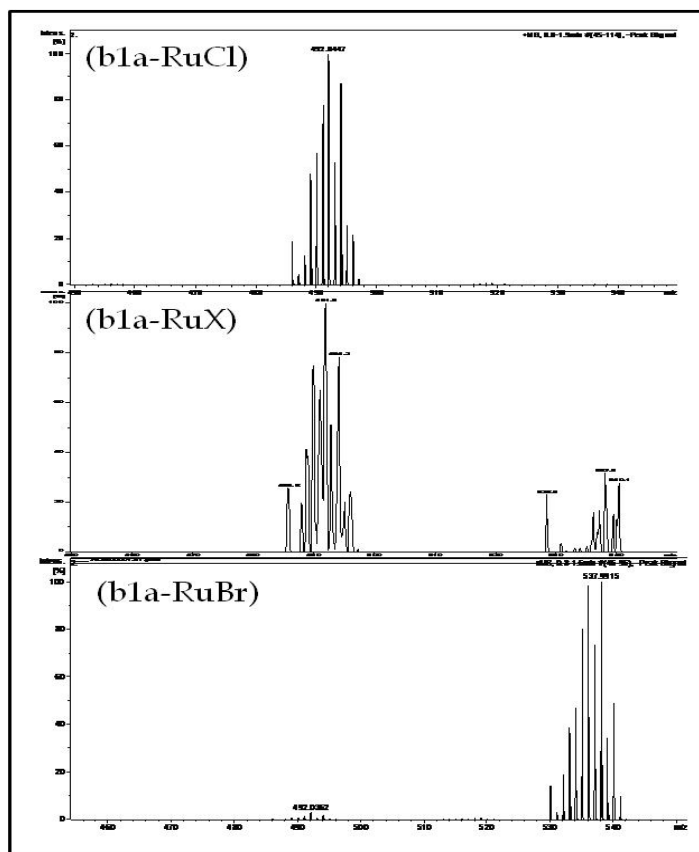
Esquema 3.16.



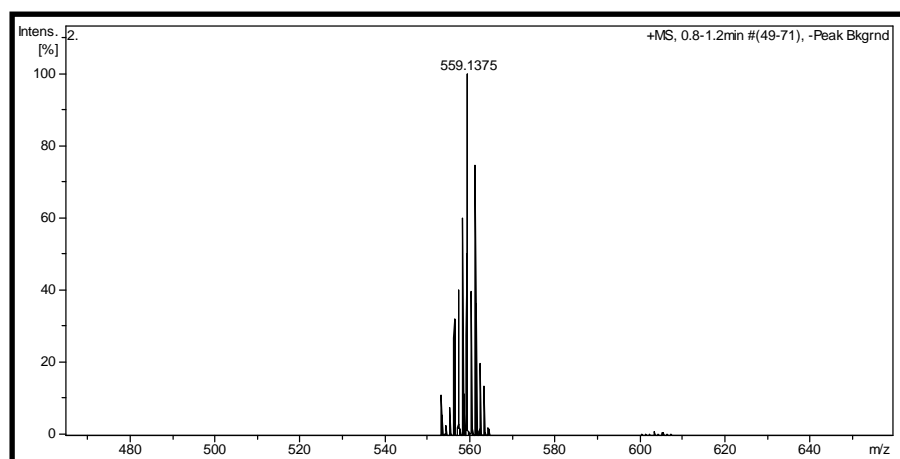
El espectro MS de **b1a-RuCl** se mostró muy limpio con el ión  $[\text{M-PF}_6]^+$  al 100% de abundancia (**Figura 3.3**). Mientras que en el espectro de **b1a-RuBr** ( $[\text{M-PF}_6]^+$  100 %) solo se observaron pequeñas cantidades de **b1a-RuCl** (1,5%), probablemente como consecuencia de un intercambio de anión en  $[\text{RuBr}_2(\text{p-cimeno})_2]$  no completado en su totalidad. La **figura 3.3** también indica claramente la mezcla obtenida de **b1a-RuCl** y **b1a-RuBr**, designada

genericamente como **b1a-RuX**, cuando se parte de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y el bromuro de imidazolio **b1a-Br**.

**Figura 3.3.** Comparación de los espectros de masas de **b1a-RuCl**, **b1a-RuBr** y la mezcla **b1a-RuX** procedente de distintos aniones sobre Ag y Ru (ión  $[\text{M-PF}_6]^+$ )



La introducción de tres metilos en orto y para del grupo 3-fenilo en **b1a-RuX** para dar el sustituyente 3-mesitilo en **b2a-RuCl**, permite obtener **b2a-RuCl** sin apreciable intercambio aniónico, a partir del cual se obtuvo la DRX a pesar de partir de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y el bromuro de imidazolio **b2a-Br**. Similarmente ocurrió en la síntesis del mesitil ciano derivado **b2b-RuCl** ( $[\text{M-PF}_6]^+$  559,1375 m/z, **Figura 3.4**). Todo ello induce a pensar en un mecanismo concertado para la transmetalación donde el impedimento estérico cobra un papel importante.

**Figura 3.4.** Espectro ESI-HRMS del complejo **b2b-RuCl**

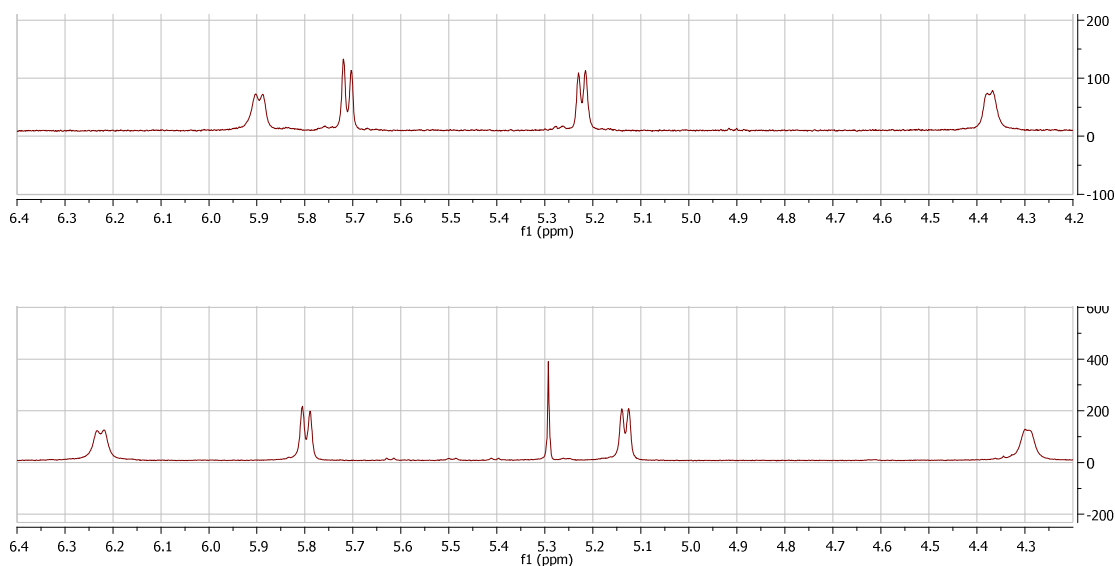
## 2.2. Caracterización de complejos 'half-sandwich' de Ru(II) en disolución

Cuando se comparan los  $^1\text{H}$  RMN de las sales de imidazolio y los correspondientes complejos  $[\text{RuX}(\text{cy})(\text{pyNHC})]\text{Z}$ , se aprecia en todos los casos la desaparición del protón  $\text{H}_{2\text{im}}$  a campos bajos 11-12 ppm y cierto desplazamiento en los protones correspondientes al anillo de piridina e imidazol donde destaca el desapantallamiento sobre  $\text{H}_{6\text{py}}$  observado en DMSO, que pasa de 8,57 a 9,18 ppm por la proximidad del anillo aromático del *p*-cimeno. La aparición de una señal a campos muy bajos (ca. 184 ppm) en  $^{13}\text{C}$  RMN apunta a la formación de un enlace entre el carbono carbénico y el centro metálico. Además en toda la serie de complejos 'half-sandwich' de py-NHC-Ru(II), los cuatro protones aromáticos del *p*-cimeno aparecen como cuatro dobletes en la región de 3,5-6,9 ppm, dependiendo de los sustituyentes y el disolvente, que evidencia un entorno magnético no equivalente y algún tipo de preferencia en la disposición del núcleo de *p*-cimeno dentro del complejo. En disolventes de baja permitividad el anión también influye notablemente en los desplazamientos, como muestra la **figura 3.5** para los H aromáticos del *p*-cimeno. Además se evidencia la proximidad del anión a un determinado protón del complejo por el fuerte desapantallamiento que sufre. Por ejemplo, la



proximidad del cloruro incrementa en más de 0,9 ppm los desplazamientos de H<sub>3py</sub> y H<sub>5im</sub> en CDCl<sub>3</sub> cuando se comparan **b2a-RuCl** y **b2a-RuCl-Cl**.

**Figura 3.5.** <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>) de **b2a-RuCl**(arriba) y **b2a-RuCl-Cl** a 300 K.



Los complejos *half-sandwich* de (cy)(NHC)Ru(II) publicados hasta la fecha no presentan restricciones destacables en la rotación del cimeno en disolución a temperatura ambiente. Los desplazamientos en <sup>1</sup>H-RMN de los protones aromáticos del η<sup>6</sup>-*p*-cimeno que, lógicamente dependen de la disposición estéreo-electrónica de los ligandos coordinados con el metal, suelen presentarse como:

- dos grupos de señales tipo AB a campo alto (5,0-6,3 ppm) como consecuencia de la interacción Ru-sistemaπ, por ejemplo en [RuCl(μ-Cl)(cy)]<sub>2</sub>,<sup>[254]</sup> [RuCl<sub>2</sub>(cy)(1,3,5-triaza-7-fosfadamantano-κP)],<sup>[255]</sup> [RuCl<sub>2</sub>(cy)(1-butil-3-metilimidazol-2-ylideno-κC)],<sup>[256]</sup> o en complejos tipo [Ru(cy)(L)X]Z donde L=1,1'-metilenobis(3-metilimidazol-2-ylideno)-κ<sup>2</sup>C,C,<sup>[97]</sup> 2,2'-dipiridilamina-κ<sup>2</sup>N,N,<sup>[257]</sup> etilenodiamina-κ<sup>2</sup>N,N,<sup>[258]</sup> 2,3-bis(pirazol-1-il)quinoxalina-κ<sup>2</sup>N,N<sup>[259]</sup> (este último a 4,3-5,0 ppm).
- tres grupos de señales, como por ejemplo [Ru(cy)(L)X]Z donde L=1-(carboximetil)-3-alquilimidazol-2-ilideno-κ<sup>2</sup>C,O.<sup>[260]</sup>

- cuatro hidrógenos no equivalentes, como en el caso de  $[\text{Ru}(\text{cy})(\text{L})\text{X}]\text{Z}$  donde  $\text{L} =$  1-(carboximetil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{O}$ ;[261] 1-(oxazolinil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{N}$ ;[114a] 1-(2-picolil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{N}$ ;[133b] 1-(2-piridil)-3-feniltriazol-5-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{N}$ ;[262]  $\text{N},\text{N}'$ -dimetiletilenodiamina- $\kappa^2\text{N},\text{N}$ ;[258] (1*S*,2*S*)-*N*-*p*-toluensulfonil-1,2-difeniletilidenodiamina- $\kappa^2\text{N},\text{N}$ ;[22] o 2,3-bis(pirazol-1-il)pirazina- $\kappa^2\text{N},\text{N}$ ;[259] (este último a 6,0-6,3 ppm).

El anión Z-dentro de los pares iónicos tipo  $[\text{Ru}(\text{cy})(\text{L})\text{X}]\text{Z}$  también influirá en los desplazamientos del cimenó. De hecho la sal  $\text{BPh}_4^-$  del complejo con  $\text{N},\text{N}'$ -dimetiletilenodiamina- $\kappa^2\text{N},\text{N}$ ;[258] muestra cuatro protones no equivalentes a 5,0-5,9 ppm en  $\text{DCM}-d_2$ , mientras que la sal  $\text{PF}_6^-$  exhibe tres grupos de señales a 5,4-5,6 ppm. En nuestro caso, tal como evidencia la **figura 3.5** para el cambio  $\text{PF}_6^-$  por  $\text{Cl}^-$  sobre **b2a-RuCl** en  $\text{CDCl}_3$ , se mantienen los cuatro dobletes no equivalentes pero distribuidos en 4,3-5,9 ppm en presencia de  $\text{PF}_6^-$  (**b2a-RuCl**) o en 4,2-6,3 ppm en presencia de  $\text{Cl}^-$  (**b2a-RuCl-Cl**).

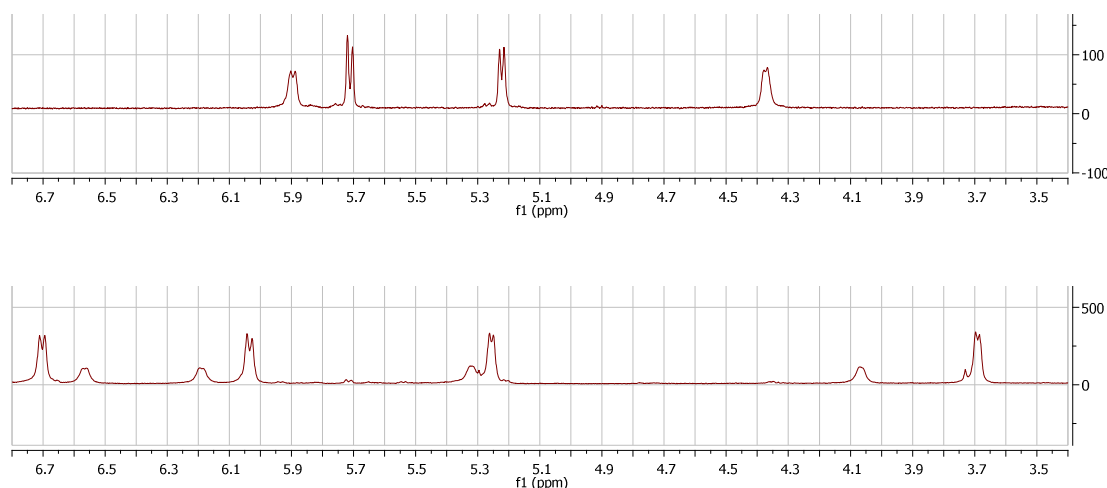
En los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN también se aprecian características especiales para los desplazamientos de los C aromáticos del  $\eta^6$ -*p*-cimenó según los ligandos: Dos grupos de señales a 80-90 ppm para complejos con ligandos NHC bidentados de tipo 1-butil-3-metilimidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ;[256] o 1-(oxazolinil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{N}$ ;[114a] a 90-100 ppm para 1-(carboximetil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{O}$ ;[261] o cuatro carbonos no equivalentes a 80-90 ppm cuando están presentes los ligandos 1-(carboximetil)-3-alquilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{O}$ ;[260] y 1-(2-picolil)-3-mesitilimidazol-2-ilideno- $\kappa^2\text{C},\text{N}$ ;[133b]. Todos estos desplazamientos de los C aromáticos a campos tan altos parecen consecuencia de una notable retrodonación- $\pi$  del metal al orbital  $\pi^*$  del anillo bencénico del cimenó.

Muy pocos estudios previos han conseguido caracterizar la disposición del cimenó en disolución dentro de los *half-sandwich*  $[\text{RuCl}(\text{cy})(\text{L})]\text{Z}$ . A destacar el realizado mediante RMN sobre el complejo  $[\text{Ru}(\text{cy})\text{H}(\text{MeO-BIPHEP})]$

$\kappa^2P,P)]BF_4$ <sup>[263]</sup> donde los autores concluyen que hay una única disposición preferida del *cy* dentro del complejo en disolución (que es lo habitual en fase sólida). En un estudio más reciente sobre complejos de  $[RuCl(cy)(N,N'$ -dimetiletilenodiamina)]Z los autores concluyeron, utilizando experimentos NOESY, que algunas de las posibles conformaciones del cimeno rotando sobre el eje sistema  $\pi$ -Metal debieran estar mas pobladas que otras. Así los desplazamientos de los cuatro protones no equivalentes del *cy* a 4,6-5,3 ppm en los complejos  $[RuCl(cy)(N,N'$ -di(2-alkil-1-fenil)ethilenodiimina)]Z fueron atribuidos por los autores a dos conformaciones alkil-*cy*-Ru-N pseudo-eclipsadas.<sup>[264]</sup>

Los complejos  $[RuCl(cy)(L)]PF_6$  sintetizados en esta Memoria, **b2a-RuCl** donde L= 3-mesitil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno- $\kappa^2C,N$  ( o L<sub>H</sub>) y **b2b-RuCl** a partir de su derivado 6-ciano-2-piridilo ( o L<sub>CN</sub>) presentan dos ligandos lo suficientemente rígidos y cóncavos como para restringir el movimiento del cimeno. De hecho en el segundo de ellos se pueden detectar, mediante <sup>1</sup>H RMN, dos rotámeros del cimeno a temperatura ambiente, con desplazamientos de los H aromáticos del cimeno sobre 3,5-6,9 ppm según el disolvente (figura 3.6).

Figura 3.6. <sup>1</sup>H RMN de **b2a-RuCl** (arriba) y **2b-RuCl** en CDCl<sub>3</sub> a 300K

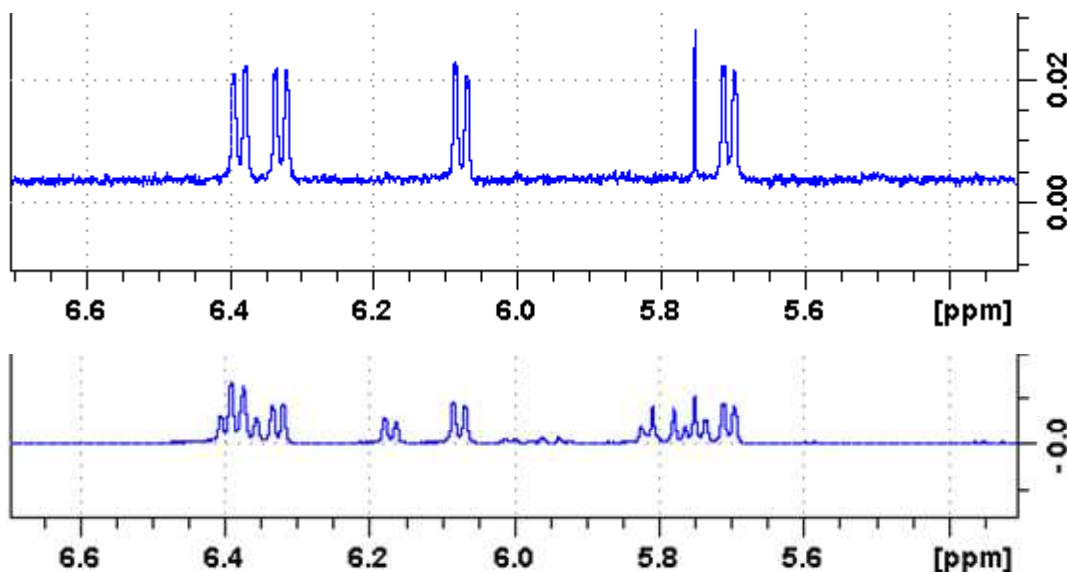


Sin embargo, otros ligandos estrechamente relacionados, como L= 1-(2-piridilmetil)imidazol-2-ilideno 3-sustituidos<sup>[133b]</sup> o 3-butil-1-(2-pirimidil)imidazol-2-ilideno,<sup>[23]</sup> aunque dieron complejos [RuCl(*cy*)(L)]PF<sub>6</sub> con 4 H<sub>cy</sub> no equivalentes a temperatura ambiente, los mostraron como un único grupos de 4 señales y en un rango (5,5-6,2 ppm) mucho menor que el mostrado en la **figura 3.6** para incluso que con L<sub>H</sub> (4,3-6,0 ppm). Los 3-alkil derivados de la serie sintetizada en esta Memoria presentan los H<sub>cy</sub> aromáticos en rangos menores, 5,6-6,4 ppm el 3-butil derivado **b4a-RuCl** y 5,7-6,5 ppm el 3-metil derivado **b3a-RuCl** en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Por el contrario el 3-fenil derivado **b1a-RuCl** muestra un fuerte apantallamiento sobre los H<sub>cy</sub> próximos extendiendo el rango a 4,6-5,7 ppm en CDCl<sub>3</sub>, algo menor que el del 3-mesitil derivado **b2a-RuCl** (4,3-6,0 ppm en CDCl<sub>3</sub>, o 4,2-6,4 en DMSO-*d*<sub>6</sub>). Como se ve, la permitividad del disolvente afecta notablemente a los desplazamientos de H<sub>cy</sub>.

Interpretar correctamente los espectros de estos compuestos entraña bastante dificultad pues a la hipotética presencia de mezcla de complejos cuya única diferencia es el halógeno coordinado, [RuX(*cy*)(L)]PF<sub>6</sub>, se une la posibilidad de observar rotámeros diferentes como en la **figura 3.6** (inferior). En ambos casos sólo se observan en <sup>1</sup>H RMN pequeñas diferencias en los desplazamientos de sus protones. Aunque cronológicamente esclarecimos primero el comportamiento en disolución del 3-mesitil **b2a-RuCl** y su ciano derivado **b2b-RuCl**, comentaremos primero el complejo que menos limita el movimiento del cimen: el 3-metil **b3a-RuI**.

Mediante cromatografía de columna pudo aislarse **b3a-RuI** de su mezcla con **b3a-RuCl**, cuyos protones de piridina e imidazol casi presentan los mismos desplazamientos pero que se diferencian claramente en los correspondientes al anillo de cimen (**figura 3.7**). Mediante experimentos de correlación de RMN se identificaron todos los H y C y mediante NOESY se establecieron ‘los contactos’ entre protones dentro del complejo en disolución midiendo la intensidad de las correspondientes interacciones dipolares.

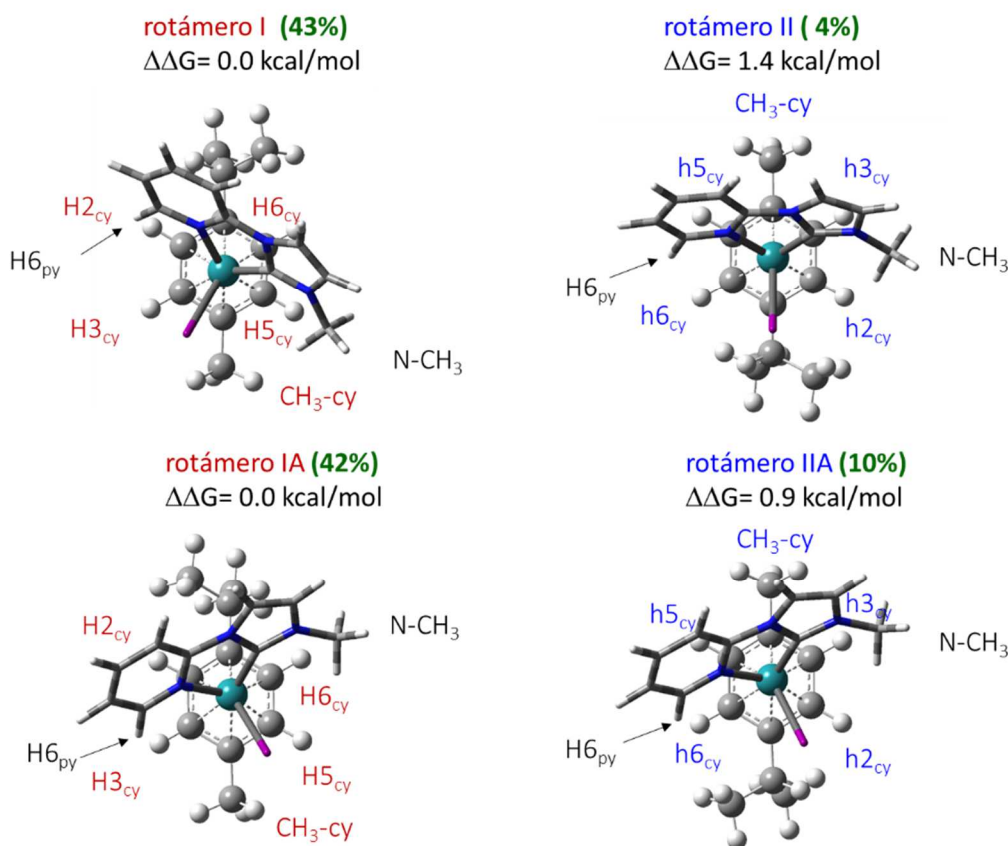
**Figura 3.7.**  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO}-d_6$  a 300K de **b3a-RuI** (arriba) y su mezcla en la segunda fracción cromatográfica con **b3a-RuCl** (40%)



El espectro NOESY de **b3a-RuI** en  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 300K cuadraría perfectamente con una población de conformeros como la calculada por M06 en MeOH, y que se muestra en la **figura 3.8**. En metanol el par iónico **b3a-RuI** se encontraría completamente dissociado en su catión **b3a-RuI<sup>+</sup>** y su anión  $\text{PF}_6^-$  [ $\Delta G_d$  (SMD mPW1PW91) = -6,4 kcal/mol] donde el 86% de los conformeros de **b3a-RuI<sup>+</sup>** en disolución de metanol corresponderían a un reparto casi igualitario entre los rotámeros *I* y *IA*, que presentan ambos el grupo metilo ( $\text{CH}_3\text{-cy}$ ) en el lado del enlace Ru-I, mientras que el rotámero *I* tiene el CH del isopropilo ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ) apuntando hacia la piridina y en el rotámero *IA* el CH apunta hacia el N- $\text{CH}_3$ . El 14% de los rotámeros restantes corresponderían a *II* (4%) y *IIA* (10%) que presentan el grupo isopropilo en el lado del enlace Ru-I, mientras que la letra distingue, como en el caso anterior, la orientación de  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ . La numeración de los átomos en el cimenio se ha realizado partiendo del carbono cuyo sustituyente es el isopropilo y continuando en sentido antihorario mirando desde el metal. Por tanto  $\text{H}_{2\text{cy}}$  corresponde al hidrógeno en *orto* del isopropilo y más cercano a  $\text{H}_{6\text{py}}$  en el rotámero *I*, mientras que  $\text{H}_{3\text{cy}}$  corresponde al hidrógeno en *orto* del metilo igualmente más cercano a  $\text{H}_{6\text{py}}$  en el rotámero *I*. Al

girar 180° el cimeno se obtiene el rotámero II donde ahora el hidrógeno en *orto* del isopropilo y más cercano a H6<sub>py</sub> será h6<sub>cy</sub> (utilizamos letras minúsculas simplemente para indicar que nos referimos a protones del rotámero II, véase figura 3.8).

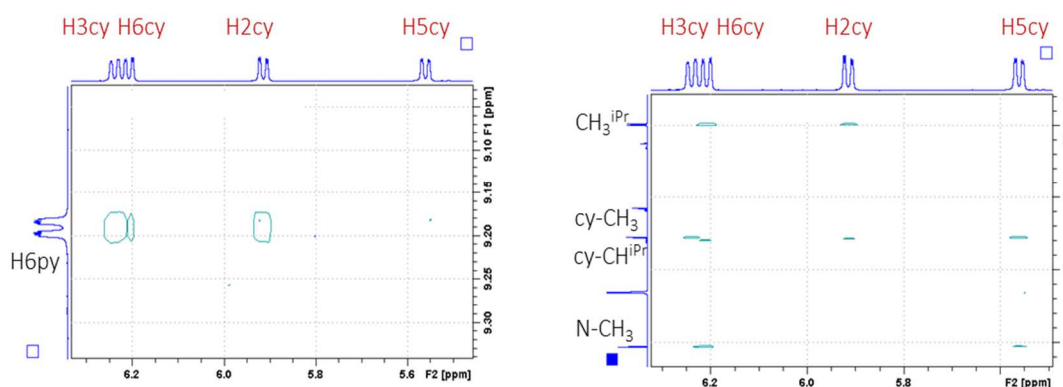
**Figura 3.8.** Población de rotámeros (%) de **b3a-RuI<sup>+</sup>** y  $\Delta\Delta G^\circ$  (kcal/mol) a nivel M06 en CH<sub>3</sub>OH



La intensidad NOE (**figura 3.9**) para la interacción dipolar entre H6<sub>py</sub> y los dos protones aromáticos del cimeno más próximos, H2<sub>cy</sub> (intensidad  $5,0 \cdot 10^3$ ) y H3<sub>cy</sub> ( $4,3 \cdot 10^3$ ), estaría de acuerdo con una población de los rotámeros I y IA similar (43% y 42% según M06, **figura 3.8**). Pero también se detecta un ligero NOE con el otro protón en *orto* del isopropilo h6<sub>cy</sub> ( $2,4 \cdot 10^3$ ). Teniendo en cuenta que la intensidad del NOE depende de  $d^{-6}$ , la interacción dipolar H6<sub>py</sub>-h6<sub>cy</sub> sólo sería medible si realmente los desplazamientos que se detectan en <sup>1</sup>H RMN estuvieran relacionados con el entorno magnético de los protones según la

población conformacional. Así el débil NOE entre H6<sub>py</sub>-h6<sub>cy</sub> podría corresponder al 10% de población del rotámero *IIA* tal y como se ve en la **figura 3.8)** Efectivamente la energía libre necesaria para que se intercambien los rotámeros mas estables en metanol es muy baja ( $\Delta\Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow IIA} = 8,3$  kcal/mol). Esa barrera de intercambio equivale a que, si partieramos de una concentración 0,05 M de *I*, se lograría el equilibrio entre *I* y *IIA* en menos de un microsegundo. Tiempo más de 100,000 veces menor que los tiempos de mezcla usuales de los experimentos NOESY.

**Figura 3.9.** NOESY (zonas seleccionadas) de **b3a-RuI** en metanol-*d*<sub>4</sub> a 300K

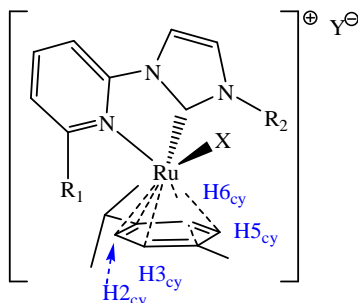


Paralelamente se detecta NOE de N-CH<sub>3</sub> con H5<sub>cy</sub> ( $5,2 \cdot 10^3$ ) y con mayor intensidad con H6<sub>cy</sub> pues seguramente este último incluye la interacción con h3<sub>cy</sub> del rot *IIA* ( $7,8 \cdot 10^3$ ) que está muy cercano en el espectro RMN. Por ello puede concluirse que el cimeno está rotando libremente aunque con una población conformacional preferente (86%) donde el grupo Me-cy se ubica en el lado del enlace Ru-I y los desplazamientos de H<sub>cy</sub>, que no son excesivamente diferentes, son consecuencia del diferente apantallamiento que producen la piridina a un lado y el N-metilo al otro lado del cimeno. H<sub>3cy</sub> y H<sub>6cy</sub>, que intercambiarían posición durante la rotación del cimeno, presentan desplazamiento similar (6,24 y 6,21 ppm). La similitud de desplazamiento debe ser consecuencia de que el apantallamiento de Ru-I y H6<sub>py</sub> sobre H<sub>3cy</sub> debe ser similar al que sufre H6<sub>cy</sub> por la proximidad de C2<sub>im</sub> y N-Me. Por el contrario la mayor diferencia en el desplazamiento de H2<sub>cy</sub> y H5<sub>cy</sub> (5,56 y 4,06 ppm) indica



un diferente apantallamiento sobre H<sub>2cy</sub> debido a H<sub>6py</sub> y la circulación electrónica del anillo de piridina, frente al que sufre H<sub>5cy</sub> por N-Me y Ru-I.

**Tabla 3.4.** Desplazamientos de los hidrógenos aromáticos del cimeno deducidos mediante NOESY a 300K.



Complejo	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	disolvente	H <sub>2cy</sub>	H <sub>3cy</sub>	H <sub>5cy</sub>	H <sub>6cy</sub>
<b>b1a-RuCl-Cl</b>	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	CDCl <sub>3</sub>	5,66	5,92	4,70	5,20
<b>b2a-RuCl</b>	Cl	H	Mesitil	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	5,93	5,72	4,36	5,21
					DMSO-d <sub>6</sub>	6,34	5,91	4,25	5,30
<b>b2b-RuCl-Cl</b>	Cl	CN	Mesitil	Cl	CDCl <sub>3</sub>	6,66	6,03	3,68	5,20
<b>b2b-RuCl</b>	Cl	CN	Mesitil	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	6,70	6,04	3,69	5,26
					DMSO-d <sub>6</sub>	6,69	6,00	3,51	5,15
<b>b3a-RuCl</b>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	6,17	6,36	5,74	6,40
					CD <sub>3</sub> OD	6,06	6,27	5,65	6,32
<b>b3a-RuI</b>	I	H	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	6,08	6,38	5,70	6,32
					CD <sub>3</sub> OD	5,91	6,24	5,56	6,21
<b>b3b-RuCl</b>	Cl	CN	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	6,43	6,32	5,89	6,51
<b>b4a-RuCl</b>	Cl	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	5,84	6,08	5,45	6,04
					DMSO-d <sub>6</sub>	6,20	6,4-6,3	5,68	6,4-6,3

Los desplazamientos de los protones aromáticos del cimeno son muy sensibles al entorno magnético que les producen los sustituyentes que hemos introducido en la serie, variando notablemente para un disolvente determinado (**tabla 3.4**). El cambio de arilo por alquilo en R<sub>2</sub> incrementa el desplazamiento de los hidrógenos más próximos: H<sub>6cy</sub> en ≈1 ppm y H<sub>5cy</sub> en casi 2 ppm. La introducción de un grupo ciano en la posición 6 de la piridina, como era de esperar para un grupo atractor de electrones, desplaza los H<sub>cy</sub> a campos más bajos, a excepción de H<sub>5cy</sub> cuando R<sub>2</sub>=mesitilo que se desplaza a campos muy altos por la fuerte influencia del mesitilo en esa posición.

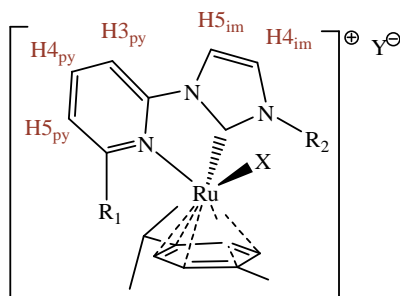


Por otro lado, la **tabla 3.4** refleja que el anión afecta poco a los desplazamientos del cimeno, por lo que puede concluirse que no está cercano a ellos. Por el contrario cuando  $Y=Cl^-$  se incrementan notablemente los desplazamientos de  $H_{3py}$  y  $H_{5im}$  con respecto a  $Y=PF_6^-$  en disolventes de baja permitividad, como  $CDCl_3$  (**Tabla 3.5**, véase **b1a-RuCl-Cl** vs **b1a-RuCl** y **b2b-RuCl-Cl** vs **b2b-RuCl**). Ello induce a pensar que un anión pequeño como el  $Cl^-$  se ubicará preferentemente en disolución junto a dichos protones. No es descabellado ya que esa es una de las tres localizaciones del anión  $PF_6^-$  dentro de la celda unidad de DRX para **b2a-RuCl** (**figura 3.1**). Por tanto los cloruros como **b1a-RuCl-Cl** y **b2b-RuCl-Cl** estarán preferentemente como pares iónicos en disolución de cloroformo.

La permitividad del disolvente afecta poco a los desplazamientos del cimeno, aunque se aprecia un ligero desplazamiento de los  $H_{cy}$  a campos más bajos con el aumento de la misma (**Tabla 3.4**). Sin embargo el incremento de permitividad del disolvente sí desplaza apreciablemente a campos más bajos ( $>0,4$  ppm de cloroformo a DMSO) los protones directamente conjugados con el metal como  $H_{4im}$ ,  $H_{5im}$  y, en menor medida,  $H_{3py}$ ,  $H_{4py}$  así como  $H_{6py}$  cuando está presente (**Tabla 3.5**). El efecto del halógeno coordinado al rutenio ( $X=Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ) resulta insignificante sobre el desplazamiento químico de los protones aromáticos (véanse **tabla 3.4** y **tabla 3.5**). Sin embargo, sí se aprecia un desplazamiento a campos más bajos de los alquilos mas próximos al halógeno como los grupos metilo e isopropilo del cimeno (véanse sus posiciones en los rotámeros de la **figura 3.8**). El  $CH_3-cy$  en  $DMSO-d_6$  sale como un singlete a 1,93 ppm para **b2b-RuCl** vs 2,08 ppm para **b2b-RuBr**; y el mismo metilo aparece a 2,13 ppm para **b3b-RuCl** vs 2,27 ppm para **b3b-RuBr** y a 2,12 ppm para **b3a-RuCl** vs 2,46 ppm para **b3a-RuI**. En el caso del grupo isopropilo conectado al cimeno, la influencia del halógeno coordinante ( $X$ ) sobre el desplazamiento de  $CH^{iPr}$  y sus  $CH_3^{iPr}$  varía notablemente según la población de los rotámeros,

principalmente *II* y *IIA*. Aspecto este que comentaremos con mayor detalle sobre los mesitil derivados.

**Tabla 3.5.**Desplazamientos de los hidrógenos de piridina e imidazol a 300K

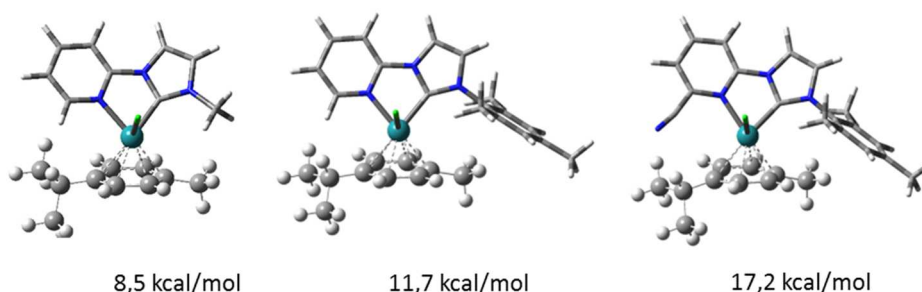


Complejo	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	Disolv.	H3 <sub>py</sub>	H4 <sub>py</sub>	H5 <sub>py</sub>	H6 <sub>py</sub>	H4 <sub>im</sub>	H5 <sub>im</sub>
<b>b1a-RuCl-Cl</b>	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	CDCl <sub>3</sub>	8,72	8,10	7,48	9,44	7,49	9,12
<b>b1a-RuCl</b>	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	7,81	8,02	7,43	9,18	7,48	7,99
<b>b2a-RuCl</b>	Cl	H	Mesitil	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	7,91	8,05	7,45	9,18	7,21	8,15
					DMSO-d <sub>6</sub>	8,28	8,32	7,58	9,39	7,93	8,71
<b>b2b-RuCl-Cl</b>	Cl	CN	Mesitil	Cl	CDCl <sub>3</sub>	9,99	8,39	7,84	-	7,18	10,13
<b>b2b-RuCl</b>	Cl	CN	Mesitil	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	8,30- 8,10	8,13	7,95- 7,87	-	7,26	8,30- 8,10
					DMSO-d <sub>6</sub>	8,61	8,54	8,41	-	8,03	8,81
<b>b2b-RuBr</b>	Br	CN	Mesitil	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	8,61	8,52	8,40	-	8,02	8,81
<b>b3a-RuCl</b>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	8,14	8,25	7,51	9,33	7,80	8,40
					CD <sub>3</sub> OD	7,97	8,18	7,49	9,28	7,62	8,14
<b>b3a-RuI</b>	I	H	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	8,14	8,20	7,45	9,27	7,80	8,42
					CD <sub>3</sub> OD	7,95	8,12	7,41	9,19	7,60	8,15
<b>b3b-RuCl</b>	Cl	CN	CH <sub>3</sub>	PF <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	8,48- 8,44	8,48- 8,44	8,34	-	7,88	8,49
					DMSO-d <sub>6</sub>	8,45	8,45	8,32		7,88	8,49
<b>b4a-RuCl</b>	Cl	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	PF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	7,66	8,00	7,39	9,12	7,29	7,72
					DMSO-d <sub>6</sub>	8,15	8,25	7,51	9,34	7,87	8,44

La abundancia de los rotámeros del cimenó puede deducirse de una manera bastante aproximada mediante experimentos de <sup>1</sup>H-RMN a la temperatura adecuada. Para ello se necesita que la energía de paso, entre los dos tipos principales de rotámeros *I* y *II* ( $\Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow II}$ ), permita realizar los experimentos a una temperatura accesible. En el caso de los metil derivados, sus cationes **b3a-RuI<sup>+</sup>** y **b3a-RuCl<sup>+</sup>**, presentarían muy baja energía del estado de transición ( $\Delta \Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow II}$  (M06)= 8,1y 8,5 kcal/mol en DMSO, **figura 3.10**). Aunque la introducción de un grupo ciano en la posición 6 de la piridina en **b3b-RuCl<sup>+</sup>**,

limita el giro del cimeno y eleva en unas dos kcal/mol dicha energía de paso ( $\Delta\Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow II}$  (M06) = 10,4 kcal/mol en DMSO) aunque es insuficiente para observar los rotámeros a temperatura ambiente. Incluso en este último caso se alcanzaría el equilibrio entre rotámeros en menos de 3  $\mu$ s, tiempo demasiado pequeño para observar diferenciadamente los rotámeros en el espectro de RMN. Indirectamente se podría deducir la población de los rotámeros por comparación de las intensidades de las interacciones dipolares entre protones en los espectros NOESY que, tal y como hemos comentado, serían proporcionales a su (distancia interprotónica)<sup>6</sup> y a la población conformacional.<sup>[265]</sup> En el caso de introducir en el imidazol el grupo mesitilo, como en **b2a-RuCl**<sup>+</sup>, el estado de transición de giro del cimeno se elevaría en unas tres kcal/mol ( $\Delta\Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow II}$  (M06)= 11,7 kcal/mol en DMSO, **figura 3.10**). Si además se introduce el grupo 6-ciano en la piridina, **b2b-RuCl**<sup>+</sup>, entonces se eleva mucho la energía de giro del cimeno ( $\Delta\Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow II}$  (M06)= 17,2 kcal/mol en DMSO, **figura 3.10**). Esto permitiría observar en <sup>1</sup>H-RMN los rotámeros *I* y *II* de **b2b-RuCl**<sup>+</sup> a temperatura ambiente (tiempo menor de 3 segundos para alcanzar el equilibrio en una disolución 0,05 M), pero no en el caso de **b2a-RuCl**<sup>+</sup> (<0,1 milisegundos). Paralelamente se necesitaría que la población de *I* y *II* fuera lo suficientemente significativa como para poder ser detectada diferenciadamente.

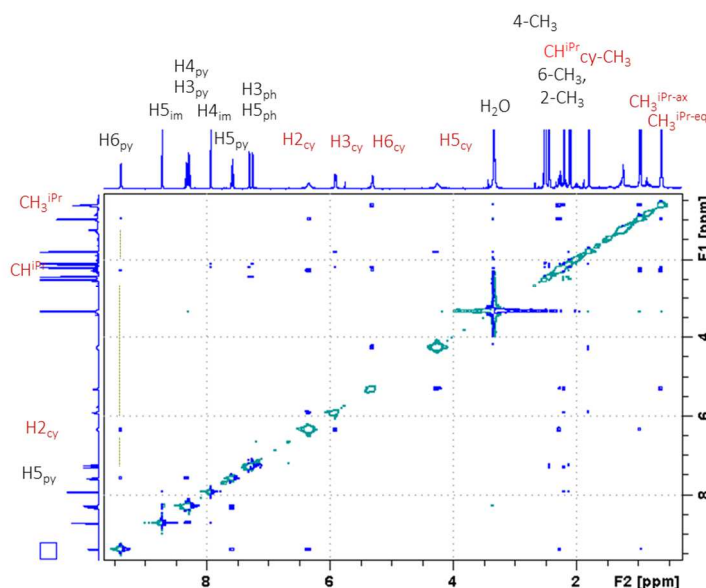
**Figura 3.10.** Energía calculada (M06) para el estado de transición de giro del p-cimeno en DMSO ( $\Delta\Delta G^{\circ\#}_{I \rightarrow II}$ ) de **b3a-RuI**<sup>+</sup> (izq) **b2a-RuCl**<sup>+</sup> (centro) y **b2b-RuCl**<sup>+</sup>.



Efectivamente, tal como se ha discutido anteriormente, los espectros  $^1\text{H}$ -RMN a temperatura ambiente mostraron un grupo de señales para **b2a-RuCl** y dos grupos para su ciano derivado **b2b-RuCl**, donde cada uno de los H aromáticos y los metilos del grupo mesitilo presentan desplazamientos únicos. Incluso los dos metilos del grupo isopropilo del cimeno presentan desplazamiento diferente. Todo ello induce a pensar en la rigidez que este ligando carbénico introduce en los complejos *half-sandwich* y la disminución de la libertad conformacional del cimeno que ello conlleva. En ambos complejos el espectro de masas mostró una composición única y distribución isotópica consistente con la esperada (ESI-MS  $m/z = 534,1$  y  $559,1375$  respectivamente).

El espectro NOESY de **b2a-RuCl** en DMSO- $d_6$  a 300K muestra múltiples interacciones dipolares entre grupos pertenecientes a diferentes ligandos (**figura 3.11**). A destacar la interacción dipolar muy intensa de  $\text{H}_{6\text{py}}$  ( $20,7 \cdot 10^3$ ) con un protón aromático del cimeno que está en orto con el grupo isopropilo ( $\text{H}_{2\text{cy}}$ ), algo menos que la mitad de la  $\text{H}_{6\text{py}} \dots \text{H}_{5\text{py}}$  ( $54,0 \cdot 10^3$ ; la intensidad del ruido de fondo en este espectro NOESY es menor que  $5 \cdot 10^3$ ). También se aprecia una interacción dipolar de  $\text{H}_{6\text{py}}$  más débil ( $14,1 \cdot 10^3$ ) con el CH del grupo isopropilo ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ) y más débil todavía ( $8,1 \cdot 10^3$ ) con uno de los  $\text{CH}_3$  del grupo isopropilo ( $\text{CH}_3^{\text{iPr-ax}}$ ), pero no con el otro  $\text{CH}_3^{\text{iPr-eq}}$  del mismo grupo. Además este  $\text{CH}_3^{\text{iPr-eq}}$ , que no presenta interacción dipolar con  $\text{H}_{6\text{py}}$ , sí que la tiene y bastante intensa ( $17,6 \cdot 10^3$ ) con uno de los metilos *orto* del mesitilo ( $2\text{-CH}_3$ ).

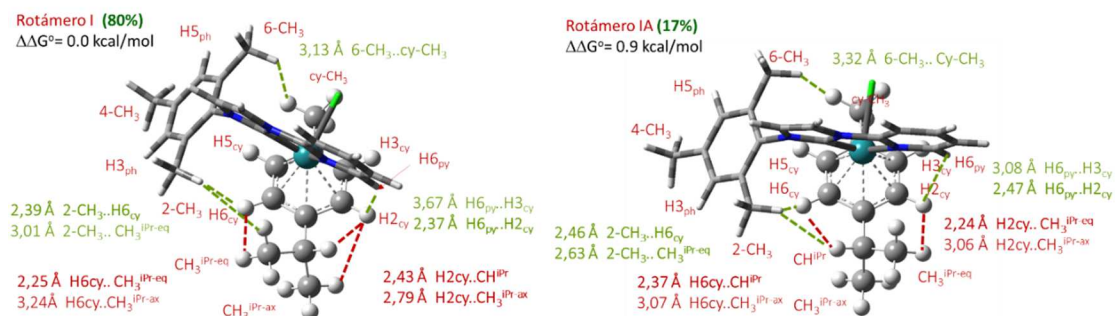
**Figura 3.11.** NOESY simetrizado de **b2a-RuCl** en DMSO-d<sub>6</sub> a 300K (d<sub>8</sub>= 750 ms)



Estas interacciones dipolares detectadas en el NOESY de **b2a-RuCl** estarían de acuerdo con la presencia mayoritaria de un rotámero. En este sentido indicar que el análisis conformacional M06 de **b2a-RuCl** en DMSO predice que el complejo estará prácticamente disociado en **b2a-RuCl**<sup>+</sup> y PF<sub>6</sub><sup>-</sup>. Además el catión **b2a-RuCl**<sup>+</sup> estaría, muy mayoritariamente, en forma de los rotámeros *I* (80% de la población) y *IA* (17%, **figura 3.12**), quedando sólo una presencia testimonial de *II* (3%) y *IIA* (1%). Las cortas distancias medidas entre H<sub>6py</sub> y H<sub>2cy</sub> [2,37 Å (*I*) y 2,47 Å (*IA*)], que son del orden de la distancia entre protones aromáticos vecinos (H<sub>6py</sub>..H<sub>5py</sub> 2,49 Å), permiten predecir un NOE intenso, como así ocurre (20,7 · 10<sup>3</sup>). La menor intensidad, pero todavía significativa (14,1 · 10<sup>3</sup>), para la interacción dipolar de H<sub>6py</sub> y CH<sup>iPr</sup> [2,87 Å (*I*) y >5,5 Å (*IA*)] cualitativamente estaría de acuerdo con una población del rotámero *I* mayoritaria, como predicen los cálculos (**figura 3.12**). En el mismo sentido apunta la interacción H<sub>2cy</sub> con CH<sup>iPr</sup> (18,0 · 10<sup>3</sup>) que será consecuencia principalmente de la población del rotámero *I*, por estar los dipolos mucho mas cercanos [2,43 Å (*I*) y 3,77 Å (*IA*)], mientras que la intensidad disminuye a la

mitad que la anterior ( $9,0 \cdot 10^3$ ) para la interacción H6<sub>cy</sub> con CH<sup>i</sup>Pr, donde sería el rotámero *IA* el causante de la misma [3,74 Å (*I*) y 2,38 Å (*IA*)].

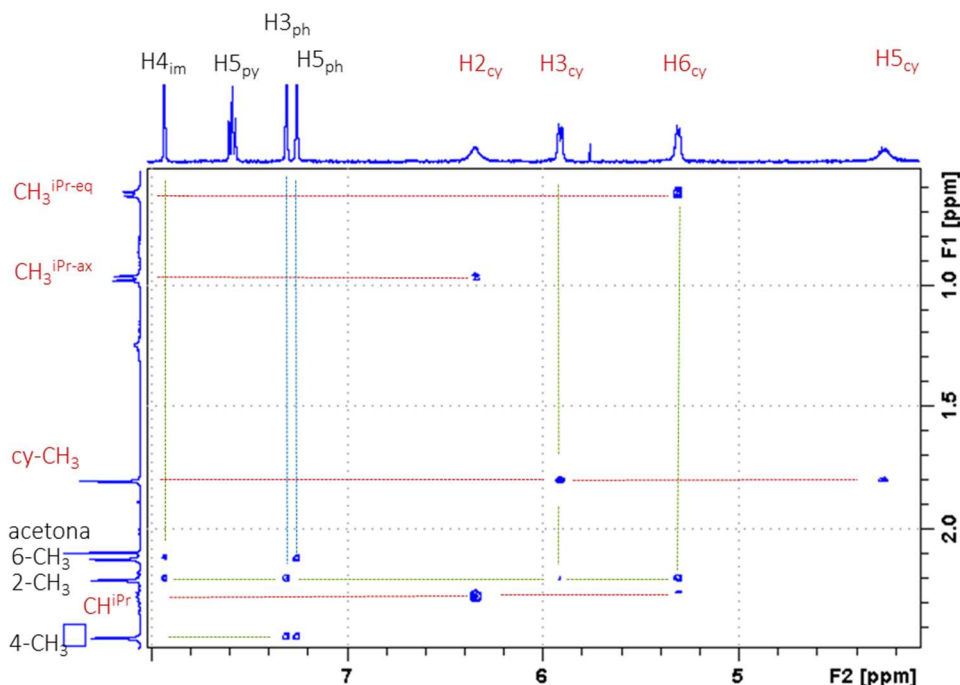
**Figura 3.12.** Población de rotámeros (%) de **b2a-RuCl**<sup>+</sup>,  $\Delta\Delta G^\circ$  (kcal/mol) a nivel M06 en DMSO y distancias seleccionadas (Å) entre grupos de los ligandos.



De manera más detallada, la **figura 3.13** permite visualizar la asignación de todos los protones del cimeno y del mesitilo. De este espectro NOESY se pueden inferir dos conclusiones interesantes. Las señales anchas de H2<sub>cy</sub> y H5<sub>cy</sub>, protones que intercambiarían su ubicación con entornos magnéticos muy diferentes en los rotámeros *I* y *II*, estarían de acuerdo con un espectro realizado a una temperatura no muy alejada de la coalescencia entre los rotámeros. Este mismo fenómeno se observa en el espectro NOESY del 6-ciano derivado **b3b-RuCl**, cuya energía libre de paso entre rotámeros en DMSO ( $\Delta\Delta G^\circ_{I \rightarrow II}$  (M06)) = 10,4 kcal/mol) es muy cercana a la de **b2a-RuCl** ( $\Delta\Delta G^\circ_{I \rightarrow II}$  (M06)) = 11,7 kcal/mol). Por otro lado la fuerte interacción dipolar ( $18,0 \cdot 10^3$ ) entre 2-CH<sub>3</sub> y H6<sub>cy</sub> [2,46 Å (*I*) y 3,11 Å (*IA*)], también se detecta, mas débil ( $9,9 \cdot 10^3$ ), entre 2-CH<sub>3</sub> y H3<sub>cy</sub> que en realidad correspondería al rotámero *II* [2,42 Å (*II*) y 3,35 Å (*IIA*)] (**figura 3.13**). Similarmente debieran detectarse interacciones dipolares de H6<sub>py</sub> con H2<sub>cy</sub> [2,37 Å (*I*) y 2,47 Å (*IA*)] ya comentadas más arriba (intensidad NOE  $20,7 \cdot 10^3$ ) y de H6<sub>py</sub> con H5<sub>cy</sub> [2,45 Å (*II*) y 2,78 Å (*IIA*)], pero esta última no se ha podido distinguir en **b2a-RuCl** del ruido de fondo (**figura 3.11**). Sin embargo en el derivado bromado equivalente **b2a-RuBr** si hemos detectado NOE en DMSO a 300K de H6<sub>py</sub> con H2<sub>cy</sub> ( $86,0 \cdot 10^3$ ) y de H6<sub>py</sub> con H5<sub>cy</sub>

( $18,5 \cdot 10^3$ ). Por tanto puede concluirse que los cálculos M06 predicen razonablemente bien, a nivel cualitativo, las observaciones experimentales.

**Figura 3.13.** NOESY simetrizado de **b2a-RuCl** en DMSO- $d_6$  a 300K (d8= 750 ms)

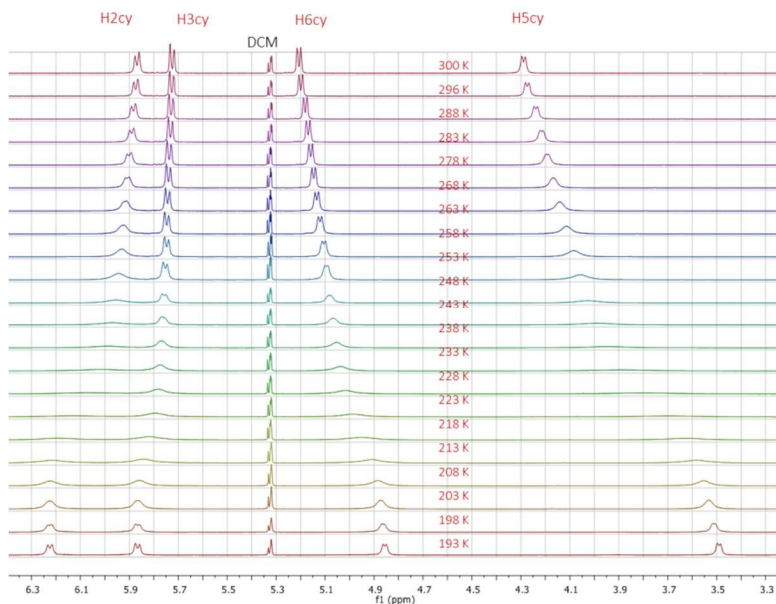


Se han realizado igualmente experimentos a temperatura variable VT  $^1\text{H}$ -RMN para establecer la temperatura de coalescencia en la rotación del cimeno y la entalpía del estado de transición en el paso entre rotámeros  $I \rightarrow II$  del complejo **b2a-RuCl**. Los desplazamientos de los protones aromáticos de la piridina, imidazol y mesitilo varían muy poco con la temperatura desplazándose a campos más altos ( $<0,1$  ppm) en el intervalo 300-193K en DCM- $d_2$ . Como se aprecia en la **figura 3.14** las señales de los protones aromáticos del cimeno coalescen sobre 223 K en DCM- $d_2$ . En el intervalo 300-193K, los protones del cimeno cercanos a la piridina se desplazan ligeramente a campos mas bajos ( $\text{H}_{2\text{cy}}\Delta\delta \approx +0,3$  ppm,  $\text{H}_{3\text{cy}}\Delta\delta \approx +0,1$  ppm) mientras que los más cercanos al mesitilo lo hacen a campos mas altos ( $\text{H}_{6\text{cy}}\Delta\delta \approx -0,4$  ppm,  $\text{H}_{5\text{cy}}\Delta\delta \approx -0,8$  ppm). Confirmando el intenso efecto magnético que ejercen piridina y mesitilo sobre los protones del cimeno. En el enfriamiento 300-193K, los metilos del complejo



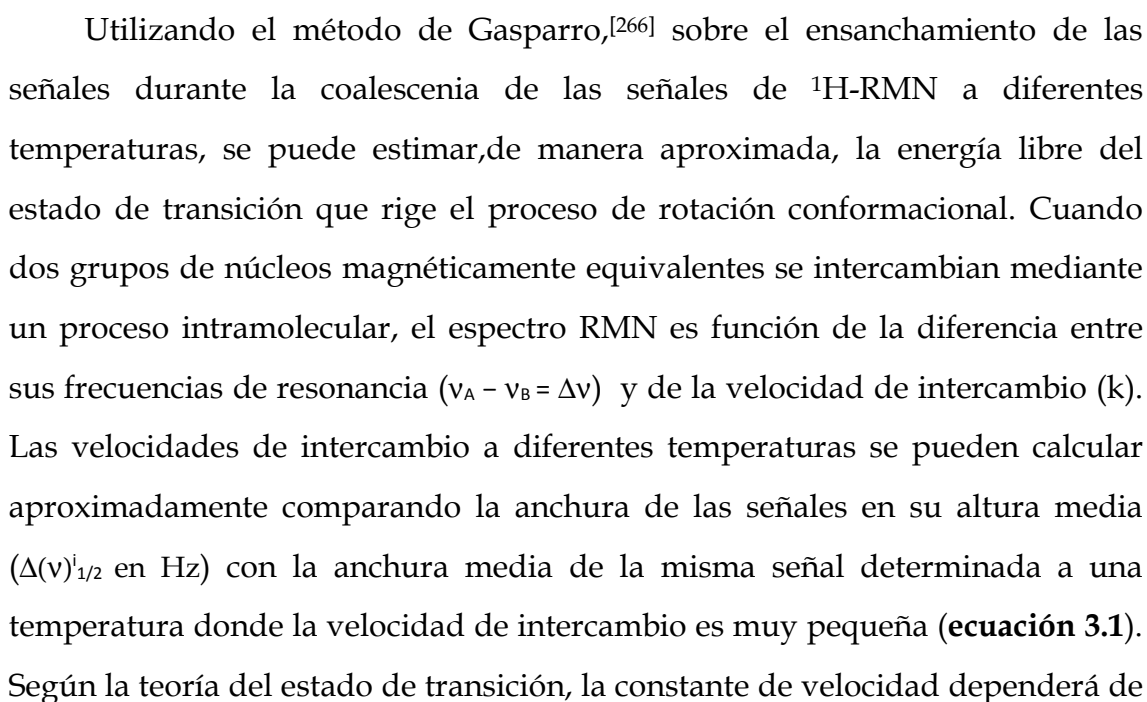
se desplazan un poco a campos más altos ( $\Delta\delta < -0,1$  ppm), mientras que el  $\text{CH}_3^{\text{iPr-eq}}$  pseudo-equatorial al plano del cimeno lo hace intesamente ( $\Delta\delta \approx -0,4$  ppm). Por el contrario, el  $\text{CH}_3^{\text{iPr-ax}}$  pseudo-perpendicular al plano del cimeno se desplaza muy ligeramente a campos bajos ( $\Delta\delta < +0,1$  ppm).

**Figura 3.14.** VT  $^1\text{H}$ -RMN de **b2a-RuCl** en DCM- $d_2$  (6,3-3,3 ppm)



A la temperatura más baja registrada, 193 K en DCM- $d_2$ , se aprecian señales de baja intensidad a 6,16, 5,92, 4,94 y 3,90 ppm (marcadas en verde, **figura 3.15**), que podrían corresponder a los hidrógenos aromáticos del cimeno de un rotámero tipo *II* de **b2a-RuCl** y que serían acordes con las medidas para el rotámero *II* del 6-CN derivado **b2b-RuCl** en DCM- $d_2$  a 233 K (ppm: 6,57  $\text{h}_{5\text{cy}}$ , 6,07  $\text{h}_{6\text{cy}}$ , 5,30  $\text{h}_{3\text{cy}}$ , 3,79  $\text{h}_{2\text{cy}}$ ) y que veremos más adelante. Como muestra la **figura 3.15** la población del rotámero *II* sería inferior al 9%. Aunque las integraciones de señales débiles en RMN incluyen una cantidad significativa de ruido, la cantidad detectada está en línea con las poblaciones de rotámeros *I-IA* vs *II-IIA* según M06 para concentraciones 0,05 M del complejo **b2a-RuCl** en DCM a 233 K (*I* 81%; *IA* 17%; *II* 2%; *IIA* 1%).





la temperatura según la ecuación de Eyring (**ecuación 3.2**, donde  $k'$  es la constante de Boltzman y  $h$  la de Planck). Por tanto se puede utilizar esta relación para estimar la barrera de activación del cambio conformacional, que en su forma lineal se puede expresar como la **ecuación 3.3** (donde  $\ln\left(\frac{k'}{h}\right)=23,76$ ).

$$\text{ecuación 3.1: } k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \left[ (\Delta v_A)_{\frac{1}{2}}^e - (\Delta v_A)_{\frac{1}{2}}^o \right]$$

$$\text{ecuación 3.2: } k = \frac{k'T}{h} e^{+\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

$$\text{ecuación 3.3: } \ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k'}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \left(\frac{1}{T}\right)$$

$$\text{ecuación 3.4: } \ln\left(\frac{k}{T}\right) = 22,79 - 5,10 \left(\frac{1000}{T}\right) \quad n=5; r^2=0,999; \text{s.e.}=0,026$$

Aunque se recomienda utilizar singletes con este método,<sup>[266]</sup> el  $\text{cy-CH}_3$  coalesce a una temperatura mas baja que los protones aromáticos y no disponemos de datos por debajo de esta temperatura como para deducir la ecuación 3.3. Sin embargo, la representación en el rango 193-213 °K de  $\ln\left(\frac{k}{T}\right)$  frente a  $\frac{1000}{T}$  para la señal  $\text{H3}_{\text{cy}}$  de **b2a-RuCl** en  $\text{DCM-}d_2$  conduce a la **ecuación 3.4**, que permite estimar una energía libre de activación ( $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger = 10,7 \pm 0,2$  kcal/mol) para la barrera rotacional entre el rotámero *I* y el estado de transición del proceso, valor muy cercano al predicho por los cálculos M06 ( $\Delta\Delta G^\ddagger_{I \rightarrow II}$  (M06)= 11,6 kcal/mol en DCM).

La asignación inequívoca de las señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la serie se ha realizado apoyándose en experimentos de correlación  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC que permiten observar la correlación entre los desplazamientos químicos de un protón y carbonos que distan 2 y 3 enlaces de él, siendo la intensidad decreciente según disminuye el nº de enlaces de separación. Las correlaciones de los carbonos directamente unidos al protón aparecen como dobles señales, débiles para protones aromáticos e intensas para protones alquílicos, separadas por su  $^1J_{\text{HC}}$ . Mediante esta técnica fue posible asignar los desplazamientos químicos de carbonos que no poseían protones unidos y que, por tanto, no se podían detectar por otras técnicas como HETCOR o HSQC. La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN se recoge en la parte experimental de este capítulo y a

continuación se describe como ejemplo la asignación de los desplazamientos  $^{13}\text{C}$ -RMN mediante un experimento HMBC de **b2a-RuCl** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K (Tabla 3.6).

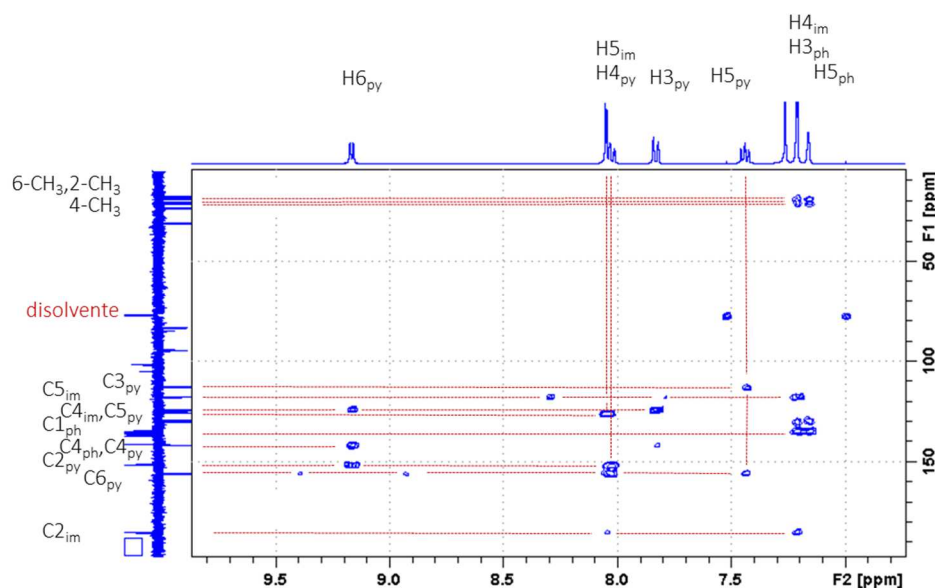
**Tabla 3.6.** Desplazamientos químicos (ppm) de los carbonos en **b2a-RuCl** a partir del espectro HMBC.

<b>C2<sub>im</sub></b>	<b>C6<sub>py</sub></b>	<b>C2<sub>py</sub></b>	<b>C4<sub>py</sub></b>	<b>C4<sub>ph</sub></b>	<b>C6<sub>ph</sub></b>
185,04	155,73	151,58	141,68	141,33	137,14
<b>C1<sub>ph</sub></b>	<b>C2<sub>ph</sub></b>	<b>C5<sub>ph</sub></b>	<b>C3<sub>ph</sub></b>	<b>C4<sub>im</sub></b>	<b>C5<sub>py</sub></b>
135,51	134,95	130,24	129,46	125,67	124,24
<b>C5<sub>im</sub></b>	<b>C3<sub>py</sub></b>	<b>C1<sub>cy</sub></b>	<b>C4<sub>cy</sub></b>	<b>C3<sub>cy</sub></b>	<b>C2<sub>cy</sub></b>
117,60	112,90	105,20	101,66	94,70	94,24
<b>C5<sub>cy</sub></b>	<b>C6<sub>cy</sub></b>	<b>CH<sup>iPr</sup></b>	<b>CH<sub>3</sub><sup>iPr-ax</sup></b>	<b>4-CH<sub>3</sub></b>	<b>CH<sub>3</sub><sup>iPr-eq</sup></b>
84,91	83,40	30,85	23,58	21,38	21,07
<b>cy-CH<sub>3</sub>;6-CH<sub>3</sub></b>	<b>2-CH<sub>3</sub></b>				
18,86 ; 18,78	18,08				

En la **figura 3.16** se aprecian las correlaciones de los protones y aromáticos del ligando carbénico (L<sub>H</sub>) en **b2a-RuCl**. En la parte del imidazol se observa la correlación del protón H<sub>5im</sub> con C<sub>2im</sub> y con C<sub>4im</sub> mediante singletes. Adicionalmente H<sub>5im</sub> correlaciona con C<sub>5im</sub> como un doblete de constante de acoplamiento  $^1J_{\text{HC}}=204$  Hz. Indicar que el protón H<sub>5im</sub> posee un NOE intenso con H<sub>3py</sub>, mientras que H<sub>4im</sub> lo tiene con 2-CH<sub>3</sub> y 6-CH<sub>3</sub> (**figuras 3.11 y 3.15**). En HMBC se observa la correlación de protón H<sub>4im</sub> con C<sub>2im</sub>, C<sub>5im</sub> y, mediante un doblete, con C<sub>4im</sub> ( $^1J_{\text{HC}}=203$  Hz). En este caso también se detecta la correlación de H<sub>4im</sub> con C<sub>1ph</sub> del grupo mesitilo. En lo referente al fragmento piridina, H<sub>6py</sub> correlaciona mediante dobletes con C<sub>6py</sub> ( $^1J_{\text{HC}}=188$  Hz) y con C<sub>5py</sub> ( $^3J_{\text{HC}}=13$  Hz) pero mediante singletes con C<sub>2py</sub> y C<sub>4py</sub>. Asimismo, H<sub>5py</sub> correlaciona con C<sub>3py</sub> y C<sub>6py</sub>. Similarmente H<sub>3py</sub> con C<sub>5py</sub> y H<sub>4py</sub> con C<sub>2py</sub> y C<sub>6py</sub>, pero no se detectan los correspondientes dobletes  $^1J_{\text{HC}}$  de C<sub>3py</sub> y C<sub>4py</sub> (**figura 3.16**). Las señales de los protones aromáticos del mesitilo H<sub>3ph</sub> y H<sub>5ph</sub> correlacionan con C<sub>5ph</sub> y C<sub>3ph</sub> respectivamente, y adicionalmente ambos correlacionan con C<sub>1ph</sub> y los carbonos

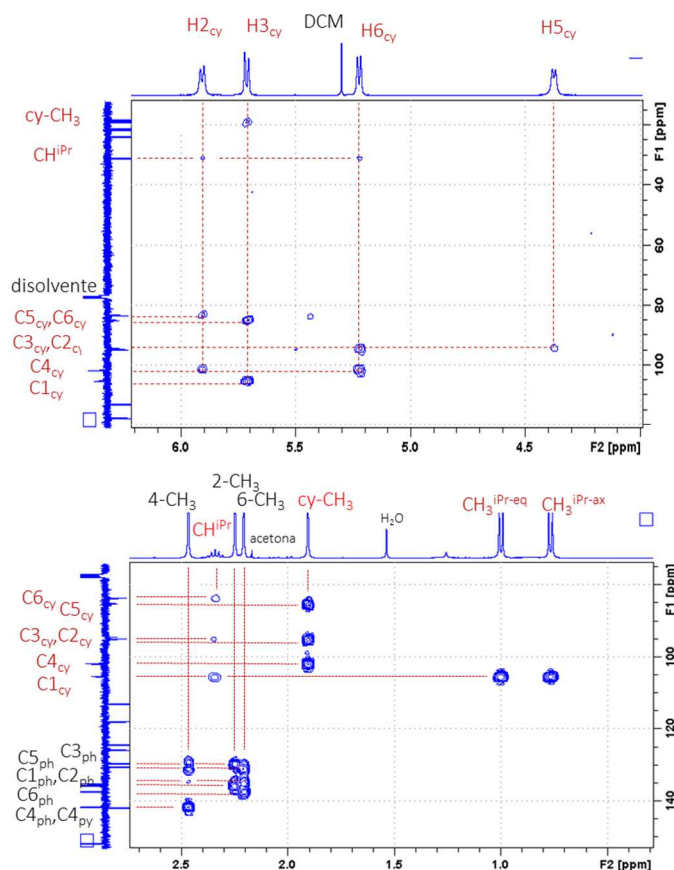
metílicos 2, 4 y 6-CH<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos de los carbonos pueden leerse en la **tabla 3.6**

**Figura 3.16.** Detalle del <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC de **b2a-RuCl** en CDCl<sub>3</sub> a 300 K



En el ligando *p*-cimeno, los protones aromáticos en orto del isopropilo H2<sub>cy</sub> correlacionan con C4<sub>cy</sub> y C6<sub>cy</sub>, mientras que H6<sub>cy</sub> lo hace con C4<sub>cy</sub>, C2<sub>cy</sub> y CH<sup>i</sup>Pr, en este último caso con una intensidad débil. Similarmente los protones en orto del metilo H3<sub>cy</sub> y H5<sub>cy</sub> correlacionan con C5<sub>cy</sub>, C1<sub>cy</sub> y cy-CH<sub>3</sub> el primero y con C3<sub>cy</sub> y C1<sub>cy</sub> débiles el segundo (**figura 3.17**). Los protones mas afectados por la rotación del cimeno son H2<sub>cy</sub> y H5<sub>cy</sub>, tal y como hemos visto en <sup>1</sup>H-RMN en DMSO (**figura 3.9**). Por ello es posible que sus interacciones con CH<sup>i</sup>Pr y cy-CH<sub>3</sub> sean muy débiles y no se diferencien del ruido de fondo (**figura 3.17**).

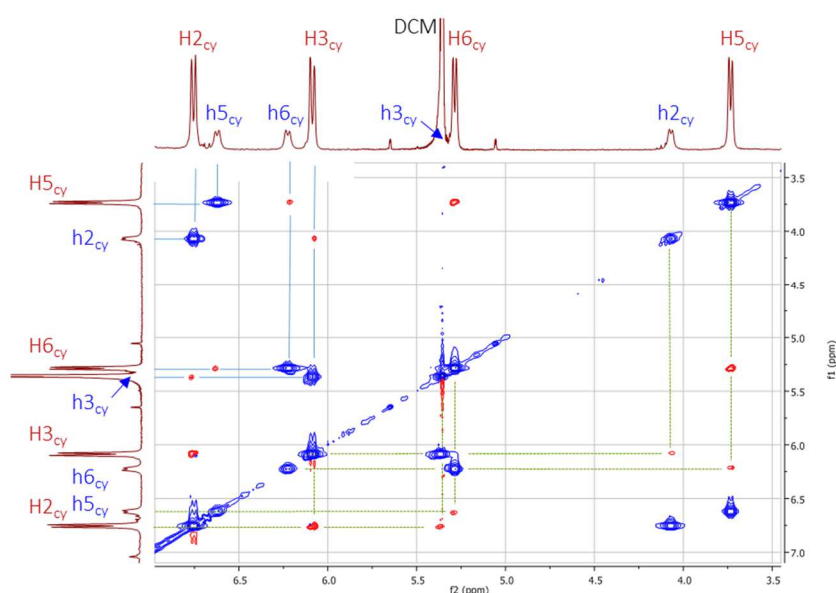
**Figura 3.17.**  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (6,5-0,5 ppm) de **b2a-RuCl** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K



Finalmente en la zona de los metilos, los protones 4- $\text{CH}_3$  correlacionan con su carbono un doblete ( $^1J_{\text{HC}}$  128 Hz) y adicionalmente con  $\text{C4}_{\text{cy}}$ ,  $\text{C3}_{\text{cy}}$  y  $\text{C5}_{\text{cy}}$ . Los protones 2- $\text{CH}_3$  correlacionan con su respectivo carbono como un doblete ( $^1J_{\text{HC}}$  125 Hz) y con  $\text{C2}_{\text{cy}}$  montado con  $\text{C1}_{\text{cy}}$  y  $\text{C3}_{\text{cy}}$ . Los protones 6- $\text{CH}_3$  correlacionan con  $\text{C6}_{\text{cy}}$ ,  $\text{C5}_{\text{cy}}$  y  $\text{C1}_{\text{cy}}$  de forma débil, pero no se detecta bien el doblete con su carbono. La señal del cy- $\text{CH}_3$  correlaciona intensamente con  $\text{C4}_{\text{cy}}$ ,  $\text{C5}_{\text{cy}}$  y  $\text{C3}_{\text{cy}}$ . La señal del  $\text{CH}^{\text{iPr}}$  no correlaciona con su respectivo carbono pero si lo hace con los dos carbonos de los metilos del isopropilo y con  $\text{C6}_{\text{cy}}$ ,  $\text{C1}_{\text{cy}}$  y  $\text{C2}_{\text{cy}}$  de forma débil. Las señales de protón de los metilos de los isopropilos  $\text{CH}_3^{\text{iPr-ax}}$  y  $\text{CH}_3^{\text{iPr-eq}}$  correlacionan con sus respectivos carbonos mediante dobletes ( $^1J_{\text{HC}}$ =128 Hz y  $^1J_{\text{HC}}$ =127 Hz). Ambos muestran también correlación con  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ,  $\text{C1}_{\text{cy}}$  y  $\text{CH}_3^{\text{iPr-eq}}$  o  $\text{CH}_3^{\text{iPr-ax}}$  respectivamente.

El espectro  $^1\text{H}$ -RMN del 6-ciano derivado **b2b-RuCl** muestra la presencia clara de dos rotámeros a 300 K (**figura 3.6** bajo). Su espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY, además de las interacciones dipolares en diferente fase a la diagonal (curvas de nivel rojas en la **figura 3.18**), muestra interacciones en fase a la diagonal, lo que revela un intercambio o EXSY (curvas de nivel azules fuera de la diagonal) entre los protones equivalentes de ambos rotámeros ( $\text{H}_{2\text{cy}}\text{-h}_{2\text{cy}}$ ,  $\text{H}_{5\text{cy}}\text{-h}_{5\text{cy}}$ ,  $\text{H}_{6\text{cy}}\text{-h}_{6\text{cy}}$ ,  $\text{H}_{3\text{cy}}\text{-h}_{3\text{cy}}$  en el caso de los protones aromáticos del cimeno).

**Figura 3.18.** Detalle del  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY ( $d_8=500$  ms) del 6-ciano derivado **b2b-RuCl** en  $\text{DCM-}d_2$  a 298 K

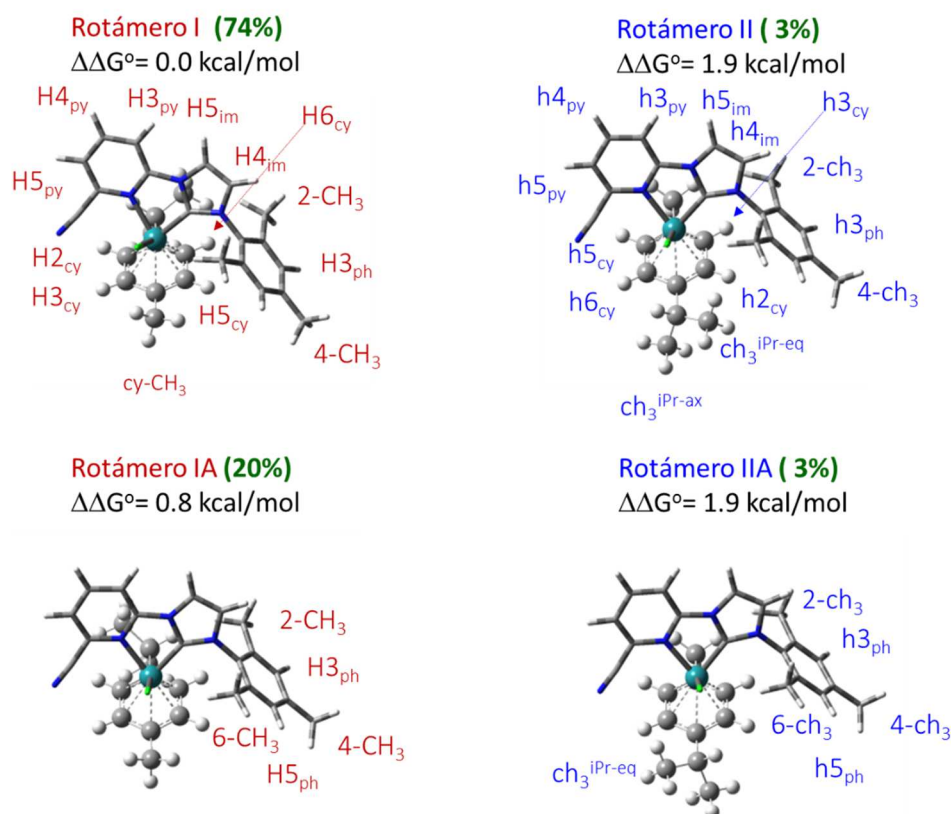


La población de ambos rotámeros deducida por integración de las señales en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN varía ligeramente con la permitividad del disolvente  $69:31\pm 2$  en  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $75:25\pm 1$  en  $\text{DCM-}d_2$ , y  $72:28\pm 2$  en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambiente. También se aprecia una ligera modificación de la población con la temperatura:  $75:25\pm 1$  a 300 K y  $78:22\pm 1$  a 233 K en  $\text{DCM-}d_2$ . La población también puede deducirse a partir de las intensidades NOE de cada protón con otro determinado en ambos rotámeros. En la **Figura 3.18** pueden observarse las interacciones dipolares de  $\text{H}_{2\text{cy}}$  con  $\text{H}_{3\text{cy}}$  y con  $\text{h}_{3\text{cy}}$ . NOE's similares se dan con el resto de protones (líneas verdes del cuadrante inferior de la figura). La



población resultante de rotámeros por medición de las intensidades NOE's (d8 = 400 ms) en CDCl<sub>3</sub> a 300 K con los protones aromáticos del cimeno de ambos rotámeros (74:26±2) resulta similar a la determinada por integración de los desplazamientos químicos (72:28±2). Estas poblaciones, calculadas por RMN, suponen diferencias de energías muy pequeñas entre los dos tipos de rotámeros ( $\Delta G^{\circ}_{II-I} = 0,7-0,5$  kcal/mol).

**Figura 3.19.**  $\Delta\Delta G^{\circ}$  (kcal/mol) entre rotámeros de **b2b-RuCl**<sup>+</sup> a nivel M06 en DCM y su población (%)



Los cálculos M06 predicen que el complejo **b2b-RuCl** estará disociado en sus iones **b2b-RuCl**<sup>+</sup> y PF<sub>6</sub><sup>-</sup> tanto en disolventes de alta permitividad como DMSO como en DCM 0,05 M. Además la energía de rotación del isopropilo entre *I* y *IA* o entre *II* y *IIA* es inferior a 5 kcal/mol y por tanto hace indistinguible cada pareja de rotámeros en las condiciones en que hemos trabajado en los experimentos de RMN a T > 193 K. Por ello genéricamente hablamos de rotámeros tipo *I* y *II*. La población de los rotámeros *I*+*IA* calculada

por M06 en DCM debería ser mucho mayor que la *II+IIA* (94:6 en la **figura 3.19**) y más grande que la determinada experimentalmente por RMN (75:25±1). A pesar de esa diferencia apreciable entre las poblaciones calculada y medida de rotámeros, realmente corresponde a un error de cálculo de energía pequeño ( $\Delta G^{\circ}_{II-I} = 1,9$  (M06) vs 0,7 (RMN) kcal/mol). Este error, ligeramente mayor de 1 kcal/mol, está dentro de los reconocidos para los propios métodos de cálculo usados (M06<sup>[143]</sup> y SMD<sup>[178]</sup>).

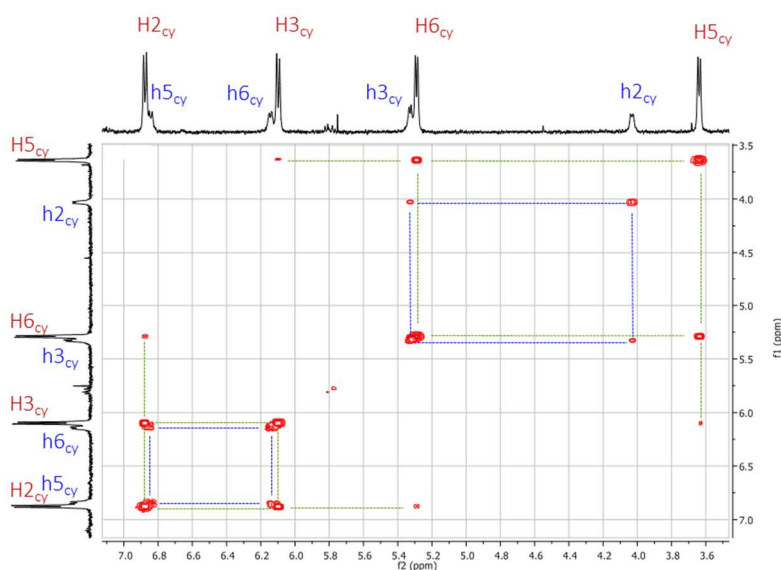
Otro hecho destacable del espectro <sup>1</sup>H-RMN de **b2b-RuCl** en DMSO es que los protones H2<sub>cy</sub> y H5<sub>cy</sub> no aparecen como señales anchas como ocurría con **b2a-RuCl**, sino como dobletes bien definidos (**Figura 3.20**). Este hecho está de acuerdo con un claro impedimento estérico a la rotación del cimenso que provoca presencia del ciano en la posición 6 de la piridina y tiene como consecuencia un incremento notable de la energía del estado de transición (de 11,7 kcal/mol **b2a-RuCl** a 18,0 kcal/mol **b2b-RuCl**) reflejado por la **figura 3.10**. En el espectro <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY de **b2b-RuCl** mostrado en la **Figura 3.20** se aprecia la correlación entre los protones de cada rotámero separadamente (líneas verdes para los rotámeros tipo *I* y azules para los tipo *II*) y, para el mayoritario, se detecta una correlación intensa entre protones en *orto* y más débil con el correspondiente protón *meta* (ej. H5<sub>cy</sub> vs H6<sub>cy</sub> > H5<sub>cy</sub> vs H3<sub>cy</sub>).

La presencia de dos tipos de rotámeros hace compleja la interpretación de los espectros de RMN de **b2b-RuCl**, sin embargo se ha podido resolver satisfactoriamente en base a los experimentos en 2D, principalmente <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOESY y <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC. Para evitar tener que considerar pares iónicos, comentaremos los datos más relevantes de los espectros de RMN de **b2b-RuCl** en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Del espectro <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOESY se concluye que los protones aromáticos de la piridina (H3<sub>py</sub>-h3<sub>py</sub>, H4<sub>py</sub>-h4<sub>py</sub> y H5<sub>py</sub>-h5<sub>py</sub>), así como H5<sub>im</sub>-h5<sub>im</sub> y H5<sub>ph</sub>-h5<sub>ph</sub> en ambos rotámeros presentan prácticamente el mismo desplazamiento. Los protones H3<sub>py</sub>-h3<sub>py</sub> se distinguen fácilmente de H5<sub>py</sub>-h5<sub>py</sub>, pues los primeros presentan NOE muy intenso (78,4 · 10<sup>3</sup>) con los H5<sub>im</sub>-h5<sub>im</sub>. Sin



embargo las señales a desplazamientos 8,03 y 7,99 ppm presentan intercambio positivo (típico EXSY) que, por el resto de interacciones dipolares y correlaciones, corresponden a  $H_{4im}$  y  $h_{4im}$  respectivamente. Similarmente  $H_{3ph}$  y  $h_{3ph}$  (7,26 y 7,21 ppm) aparecen como singletes anchos. En un espectro similar al de la **figura 3.18** se aprecian intercambios positivos entre las señales equivalentes de ambos rotámeros del cimeno.

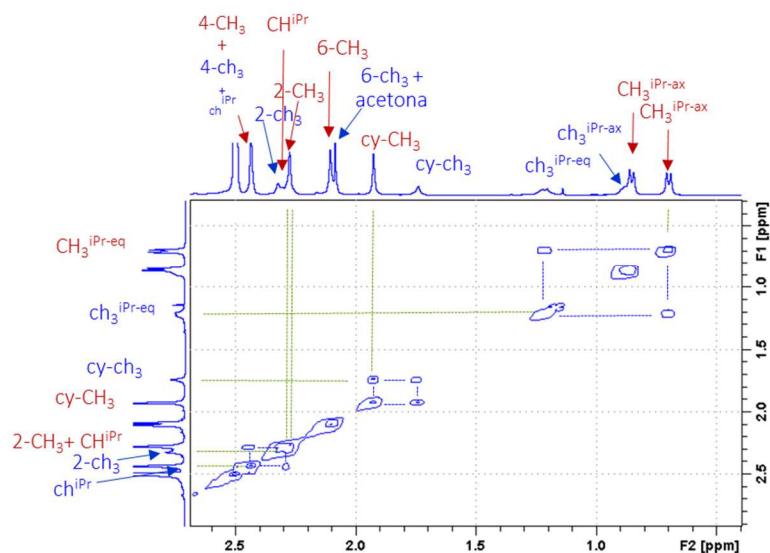
**Figura 3.20.** Detalle del  $^1H, ^1H$ -COSY del 6-ciano derivado **b2b-RuCl** en DMSO- $d_6$  a 298 K



La **Figura 3.21** muestra el espectro NOESY de la zona alquílica donde se concluye que los metilos del grupo mesitilo en *para* (4-CH<sub>3</sub> y 4-ch<sub>3</sub>) y en *orto* colindante al cloro coordinado (6-CH<sub>3</sub> y 6-ch<sub>3</sub>), así como los terminales del grupo isopropilo perpendiculares al anillo del cimeno (CH<sub>3</sub><sup>iPr-ax</sup> y ch<sub>3</sub><sup>iPr-ax</sup>) presentan prácticamente el mismo desplazamiento químico en ambos rotámeros. Por el contrario muestran intercambio positivo fuera de la diagonal las señales a 2,32 y 2,27 ppm (2-ch<sub>3</sub> y 2-CH<sub>3</sub>), 1,92 y 1,74 ppm (cy-CH<sub>3</sub> y cy-ch<sub>3</sub>), 1,23 y 0,70 ppm (ch<sub>3</sub><sup>iPr-eq</sup> y CH<sub>3</sub><sup>iPr-eq</sup>). El espectro NOESY también detecta los intercambios positivos entre ch<sup>iPr</sup> y CH<sup>iPr</sup> (aproximadamente a 2,45 y 2,29 ppm). Estos resultados son coherentes con los observados en los N-metil derivados **b3a-RuCl**, **b3a-RuI**, **b3b-RuCl** y **b3b-RuBr** donde la proximidad del halógeno

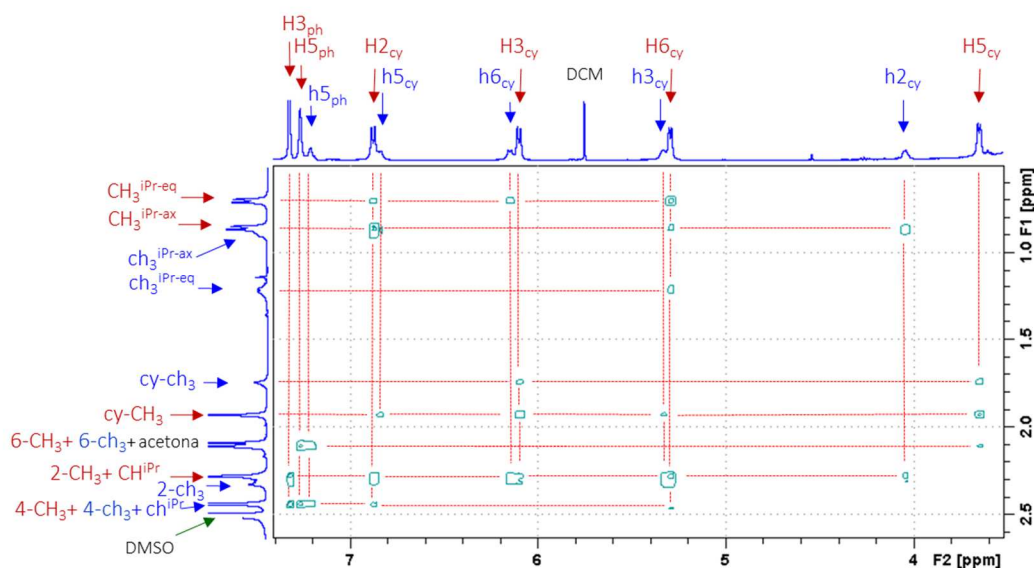
coordinado desplaza a campos más bajos al alquilo cercano: cy-CH<sub>3</sub> en el rotámero *I*, o ch<sub>3</sub><sup>iPr-eq</sup> y ch<sup>iPr</sup> en el rotámero *II* (véase **figura 3.19**).

**Figura 3.21.** <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-NOESY (d8=300 ms) del 6-ciano derivado **b2b-RuCl** en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 300 K (2,6-0,5 ppm)



El espectro NOESY en la zona de interacción dipolar de los protones aromáticos de cimeno y mesitilo con los alquilo permite identificar los grupos de cada rotámero (**Figura 3.22**). En general se detectan interacciones dipolares entre un determinado protón del rotámero mayoritario (*I*) con otro determinado protón de ambos rotámeros (*I* y *II*) reflejando en la relación de intensidades la población de ambos rotámeros. Por ejemplo, H5<sub>cy</sub> (*I*) a 3,64 ppm presenta NOE con cy-CH<sub>3</sub> (*I*; intensidad en módulo 31,2 · 10<sup>3</sup>) y cy-CH<sub>3</sub> (*II*; 10,9 · 10<sup>3</sup>), y más débil con 6-CH<sub>3</sub>+6-CH<sub>3</sub> (*I*+*II*; 8,0 · 10<sup>3</sup>). Las distancias en los rotámeros *I* y *II* desde H5<sub>cy</sub> a cy-CH<sub>3</sub> (2,51 Å) y a 6-CH<sub>3</sub> (<3,3 Å) están de acuerdo cualitativamente con las intensidades detectadas (**figura 3.23**). El protón equivalente del rotámero *II* presenta el mismo tipo de interacciones pero de menor intensidad, llegando a detectarse sólo aquellas que se diferencian del ruido de fondo (1,0 · 10<sup>3</sup> en el espectro de la **Figura 3.22** alejado de la diagonal). Así h5<sub>cy</sub> (*II*) a 6,84 ppm presenta NOE con cy-CH<sub>3</sub> (*I*; 8,2 · 10<sup>3</sup>) y cy-CH<sub>3</sub> (*II*; 2,8 · 10<sup>3</sup>) y rozando el ruido de fondo con 6-CH<sub>3</sub>+6-CH<sub>3</sub> (*I*+*II*; 1,9 · 10<sup>3</sup>).

**Figura 3.22.**  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY (d8=300 ms) de **b2b-RuCl** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 K (7,4-3,6 vs 2,6-0,5 ppm e intensidad  $> |-4,0 \cdot 10^3|$ )

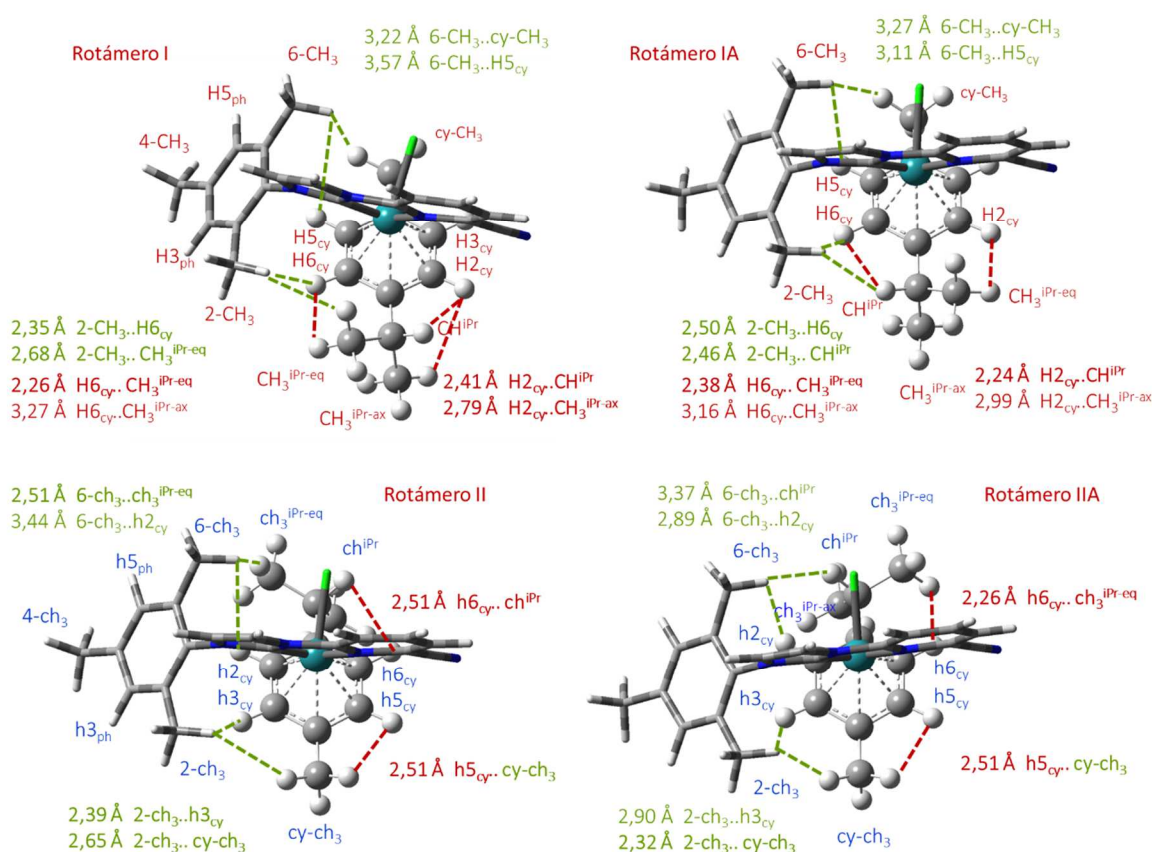


Las interacciones dipolares de  $\text{H6}_{\text{cy}}$  marcan claramente el rotámero mayoritario (**Figura 3.22**).  $\text{H6}_{\text{cy}}$  (*I*) a 5,29 ppm presenta un NOE intenso ( $48,4 \cdot 10^3$ ) con 2- $\text{CH}_3$  a 2,39 Å(*I*) y 2- $\text{ch}_3$  ( $14,5 \cdot 10^3$ ), así como otro intenso NOE ( $32,0 \cdot 10^3$ ) con  $\text{CH}_3^{\text{iPr-eq}}$  a 2,26 Å(*I*) y  $\text{ch}_3^{\text{iPr-eq}}$  ( $9,8 \cdot 10^3$ ). Interacciones similares se detectan para  $\text{h6}_{\text{cy}}$  (*II*) a 6,15 ppm pero aproximadamente un tercio menos intensas. Razonamientos equivalentes apoyados en las distancias interprotónicas mostradas en la **figura 3.23** se pueden utilizar para interpretar los NOE's observados para  $\text{H2}_{\text{cy}}$ -  $\text{h2}_{\text{cy}}$  y  $\text{H3}_{\text{cy}}$ -  $\text{h3}_{\text{cy}}$  de la **figura 3.22**.

Los desplazamientos químicos de 6- $\text{CH}_3$  y 6- $\text{ch}_3$  son prácticamente idénticos (**Figura 3.22**) pues el átomo que más afecta su entorno magnético es el halógeno coordinado y en todos los rotámeros está a la misma distancia (2,6 Å). Los NOE's de 6- $\text{CH}_3$ +6- $\text{ch}_3$  (2,10 ppm) con  $\text{H5}_{\text{ph}}$  (7,26 ppm) y  $\text{h5}_{\text{ph}}$  (7,21 ppm) a 2,40 Å (*I*) son intensos ( $58,8$  y  $16,8 \cdot 10^3$ ) mientras que son débiles ( $8,0$  y  $2,4 \cdot 10^3$ ) con  $\text{H5}_{\text{cy}}$  y  $\text{h5}_{\text{cy}}$  por su mayor distancia 3,1 Å(*I*). Precisamente debido a la considerable distancia respecto al cimen, los entornos magnéticos de 4- $\text{CH}_3$ +4- $\text{ch}_3$  y de  $\text{H3}_{\text{ph}}$ + $\text{h3}_{\text{ph}}$  no varían casi entre los rotámeros y presentan desplazamientos únicos (2,43 y 7,32 ppm respectivamente). Los metilos 4-

CH<sub>3</sub>+4-CH<sub>3</sub>sólo interaccionan con H3<sub>ph</sub>+h3<sub>ph</sub>, H5<sub>ph</sub> y h5<sub>ph</sub>, aunque en la **Figura 3.22** se puede medir una intensidad de 6,5 ·10<sup>3</sup>a (6,88x2,43 ppm) que en realidad corresponde a la interacción H2<sub>cy</sub>vs. CH<sup>iPr</sup>de igual desplazamiento químico a 4-CH<sub>3</sub>+4-CH<sub>3</sub>, pero es una señal asociada al NOE H2<sub>cy</sub>vs. CH<sup>iPr</sup>de 15,3 ·10<sup>3</sup>. Entre 2,32 y 2,27 ppm coexisten 2-CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub> y CH<sup>iPr</sup> por lo que se pueden medir NOE's relevantes con todos los protones aromáticos de mesitilo y cimeno salvo H5<sub>ph</sub>, h5<sub>ph</sub> y H5<sub>cy</sub>. Hacer notar que la medición de los NOE's entre metilos no es fiable porque están muy próximos a la diagonal donde, además, concurren intercambios positivos.

**Figura 3.23.**Distancias seleccionadas (Å) en fase gas (mPW1PW91) entre grupos de los ligandos presentes en los rotámeros de **b2b-RuCl**<sup>+</sup>



Tanto en el espectro APT <sup>13</sup>C-RMN como en el <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC del 6-ciano derivado **b2b-RuCl** realizado en DMSO-*d*<sub>6</sub>, prácticamente sólo se aprecian las señales de los carbonos correspondientes al rotámero mayoritario,

probablemente por no estar suficientemente concentrada la muestra. El derivado bromado **b2b-RuBr** presenta espectros de RMN muy similares a **b2b-RuCl**. Como hecho más destacado señalar que los protones cercanos al átomo de bromo en **b2b-RuBr** presentan desplazamientos químicos ligeramente más desapantallados que sus equivalentes cercanos al cloro en **b2b-RuCl**: CH<sup>iPr</sup> (II) 2,59 *vs* 2,43 ppm; 6-CH<sub>3</sub> (I+II) 2,16 *vs* 2,10 ppm; cy-CH<sub>3</sub> (I) 2,08 *vs* 1,93 ppm. Sin embargo sí hemos podido identificar gran parte de los carbonos de ambos rotámeros para **b2b-RuBr** en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 300 K. La clara diferencia de intensidad de los carbonos provenientes de ambos rotámeros en el espectro APT <sup>13</sup>C-RMN y la combinación de <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC mas <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC nos han permitido establecer los desplazamientos de la **tabla 3.7**. Como se puede observar los desplazamientos de los carbonos de la piridina, imidazol y mesitilo son muy parecidos en ambos rotámeros ( $\Delta\delta < 0,5$  ppm, salvo C<sub>2im</sub>). Sólo se aprecian diferencias notables en los carbonos del cimeno que al rotar cambian de entorno magnético fuertemente: como C<sub>1cy</sub> debajo de la piridina en (I) y debajo del halógeno en (II,  $\Delta\delta_{II-I} = +13,9$  ppm), o C<sub>4cy</sub> a la inversa ( $\Delta\delta_{II-I} = -12,4$  ppm), a efectos comparativos puede usarse la **figura 3.23**. Similarmente C<sub>3cy</sub> ( $\Delta\delta_{II-I} = -9,9$  ppm) y C<sub>5cy</sub> ( $\Delta\delta_{II-I} = +23,0$  ppm) que intercambian posiciones con C<sub>6cy</sub> y C<sub>2cy</sub> respectivamente.

**Tabla 3.7.** Desplazamientos químicos (ppm) para los carbonos de **b2b-RuBr** en DMSO- $d_6$  (rotámero I, rotámero II).

C2 <sub>im</sub>	C2 <sub>py</sub>	C4 <sub>py</sub>	C4 <sub>ph</sub>	C6 <sub>py</sub>	C6 <sub>ph</sub>
184,4/183,3	152,9/152,8	142,7/142,4	140,3/140,2	136,7/136,7	135,8/136,0
C2 <sub>ph</sub>	C1 <sub>ph</sub>	C5 <sub>py</sub>	C5 <sub>ph</sub>	C3 <sub>ph</sub>	C4 <sub>im</sub>
135,4/135,3	134,3/134,4	131,1/131,0	129,5/129,6	129,3/129,1	127,4/127,3
C5 <sub>im</sub>	C3 <sub>py</sub>	CN	C4 <sub>cy</sub>	C1 <sub>cy</sub>	C2 <sub>cy</sub>
118,5/118,6	117,2/117,2	116,5/116,5	106,6/94,2	103,2/117,1	100,9/ND
C3 <sub>cy</sub>	C6 <sub>cy</sub>	C5 <sub>cy</sub>	CH <sup>iPr</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>iPr-ax</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>iPr-eq</sup>
97,0/87,1	83,9/ND	77,6/100,6	30,6/31,4	22,7/20,0	21,3/22,4
4-CH <sub>3</sub>	cy-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>		
20,7/20,7	20,0/17,5	18,9/18,9	17,7/17,7		

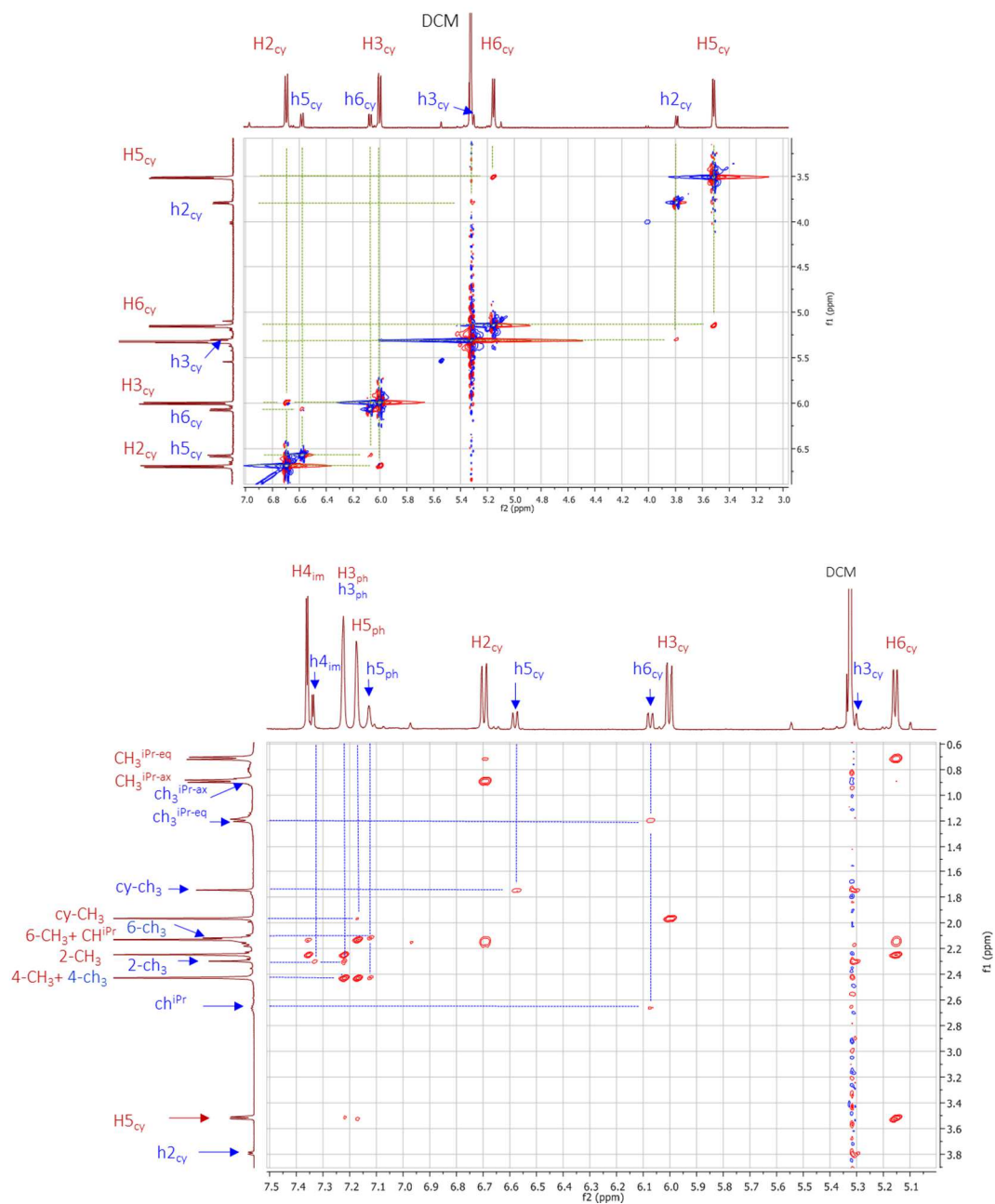
Puesto que el DMSO solidifica a 291 K, se realizó un batería de espectros de RMN a 233 K en DCM- $d_2$  para identificar completamente todos los H y C de ambos rotámeros. Tal y como refleja la **Figura 3.24** el intercambio positivo entre protones equivalentes de ambos rotámeros desaparece a 233 K y se detectan exclusivamente las interacciones dipolares por NOE entre los protones de cada rotámero. A 233 K se aprecia un estrechamiento de las señales y todos los protones de ambos rotámeros difieren en sus desplazamientos, salvo los de H5<sub>py</sub>-h5<sub>py</sub>, H3<sub>ph</sub>-h3<sub>ph</sub> y 4-CH<sub>3</sub>-4-ch<sub>3</sub>. Además, la población de rotámeros tipo *I* aumenta ligeramente al disminuir la temperatura (75:25±1 a 300 K y 78:22±1 a 233 K) DCM- $d_2$ .

En la figura **Figura 3.24** (abajo) también se han señalado los NOE's entre los protones aromáticos y los alquílicos del rotámero *II* de **b2b-RuCl** en DCM- $d_2$  a 233 K y la debil interacción que se observa entre cy-CH<sub>3</sub> y H5<sub>ph</sub> en el rotámero *I* (3,76 Å en fase gas). La combinación de los experimentos 1D y 2D <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-NOESY y COSY con los heteronucleares <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC y <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC nos ha permitido realizar la asignación completa de los desplazamientos químicos de todos los H y C en DCM- $d_2$  a 233 K. Como hecho más destacable señalar la fuerte variación de los desplazamientos de H y C en ambos

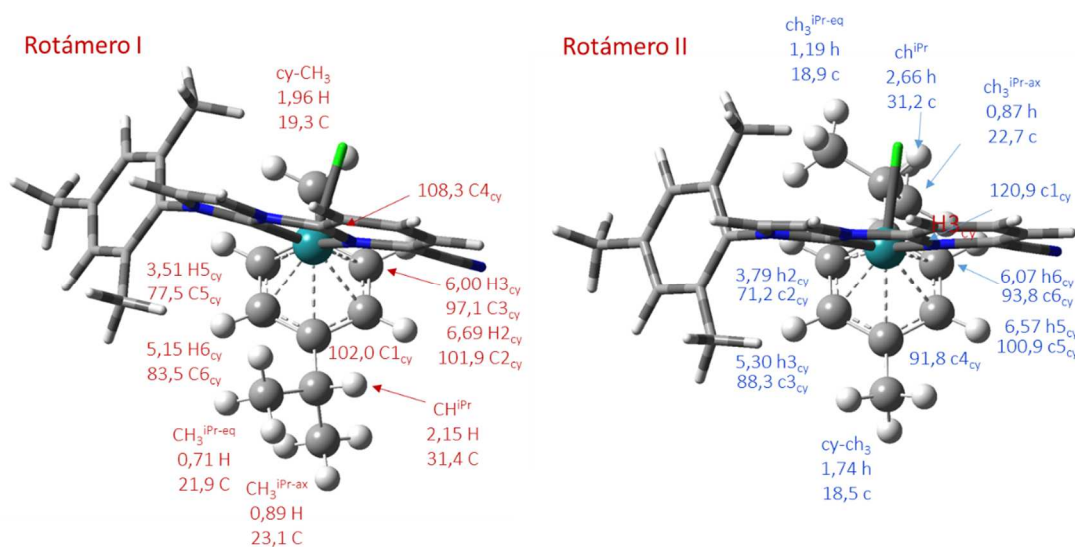


rotámeros, indicando grandes diferencias de entorno magnético según la zona del complejo donde se ubican estos átomos (Figura 3.25).

Figura 3.24. Detalles del  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY de **b2b-RuCl** en  $\text{DCM-}d_2$  a 233 K



**Figura 3.25.** Desplazamientos químicos (ppm) de los H y C del cimeno en los rotámeros de **b2b-RuCl** en DCM- $d_2$  a 233 K.

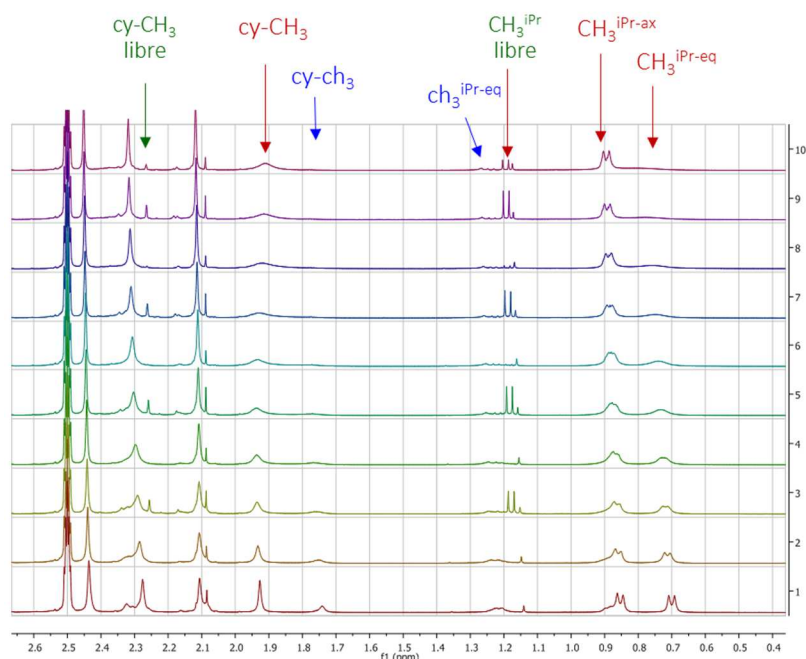


En caso del 6-ciano derivado **b2b-RuCl** también se ha intentado determinar la energía libre de activación para el intercambio entre rotámeros mediante experimentos de VT-RMN por encima de la temperatura ambiente (300-350 K en DMSO- $d_6$ ). La temperatura de coalescencia del metilo del cimeno se produce sobre los 335 K (cy-CH<sub>3</sub> (I) y cy-ch<sub>3</sub> (II) en la **figura 3.26**), pero se ha podido comprobar que, a la temperatura más alta 350 K, ya aparecen cantidades detectables de *p*-cimeno libre. Durante el proceso, incrementos de 10 K tanto en el calentamiento desde 300 K como en el enfriamiento desde 345 K, se pueden apreciar las señales de *p*-cimeno libre a 350 K y a las temperaturas del descenso termico (terminadas en 5 K, **figura 3.26**). Por tanto, además de la posible rotación del cimeno, también se produce la sustitución parcial del areno. Igualmente lo confirman los cálculos M06 en DMSO sobre el catión **b2b-RuCl**<sup>+</sup>, que predicen una energía para la disociación del cimeno de  $\Delta G^{\circ}_d$  (M06)= 15,0 kcal/mol, mientras que la barrera de rotación del cimeno requeriría  $\Delta\Delta G^{\circ\#}_{I\rightarrow II}$  (M06)= 17,2 kcal/mol. M06 predice que el complejo resultante de la sustitución del cimeno, [RuCl(DMSO)<sub>2</sub>(L<sub>CN</sub>)]<sup>+</sup>, sería 0,5 kcal/mol mas inestable que **b2b-**



**RuCl**<sup>+</sup> lo que estaría cualitativamente de acuerdo con la sustitución parcial del cimeno a pesar del exceso de DMSO, que es el disolvente.

**Figura 3.26.** Detalle de VT <sup>1</sup>H-RMN de **b2b-RuCl** en DMSO-*d*<sub>6</sub> (2,6-0,4 ppm)



Midiendo la coalescencia sobre el singlete de cy-CH<sub>3</sub> de **b2b-RuCl** en el rango 320-335 °K se deduce la **ecuación 3.5** que permite estimar una energía libre de activación ( $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger = 16,9 \pm 1,0$  kcal/mol) muy acorde con los cálculos M06 para la disociación como para la rotación del cimeno desde el conformero *I* comentados mas arriba.

**ecuación 3.5:**  $\ln\left(\frac{k}{T}\right) = 22,85 - 8,26\left(\frac{1000}{T}\right)$       n=4;      r<sup>2</sup>=0,993;  
s.e.=0,051

La rigidez del nuestro ligando L<sub>CN</sub> ha permitido ‘aislar’, en la escala de tiempos de RMN, los rotámeros de un areno hasta el extremo de poder caracterizarlos al completo, algo no conseguido hasta ahora con otros complejos de rutenio. En este sentido destacar algunos trabajos anteriores sobre analisis de rotación de arenos en complejos de Ru(II)<sup>[267]</sup> u otros metales<sup>[268]</sup>. Pero, en

general, sólo se obtienen barreras rotacionales muy pequeñas salvo que concurren factores estéricos y electrónicos muy ‘particulares’.<sup>[269]</sup>

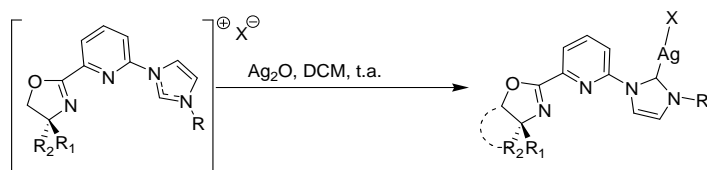
### 2.3. Síntesis de complejos Ru(II)-NHC basados en ligandos tridentados quirales ‘*impyox*’.

Al igual que en el caso de los ligandos bidentados, la generación del carbeno libre tipo *impyox*, o  $L_{ox}$ , por tratamiento de las sales de oxazolina-piridina-imidazolio (**t2x-Br** a **t2z-Br**, **t3x-Br** y **t3z-Br**) con bases fuertes, como  $tBuOK$ ,<sup>[241]</sup>  $NaH$ <sup>[219]</sup> o  $KN(SiMe_3)_2$ ,<sup>[242]</sup> y el posterior tratamiento con complejos de rutenio, en ningún caso nos permitió aislar y caracterizar los correspondientes complejos  $RuX_2(L_{ox})$  (**t2x-RuX**, **t2y-RuX** y **t2z-RuX**). Sin embargo, al igual que en el caso de los complejos “*half-sandwich*” sí fue posible la obtención de los correspondiente complejos con ligandos tridentados-C,N,N quirales por transmetalación del carbeno a  $[RuX_2(p-cimeno)]_2$  desde carbenoides de plata  $AgBr(L_{ox})$ , previamente preparados por tratamiento de las sales de imidazolio con  $Ag_2O$  según la metodología descrita en la bibliografía.<sup>[61a, 75c]</sup>

#### 2.3.1. Síntesis de complejos de Plata(I)-*impyox*

La reacción de los bromuros de imidazolio **t2x-Br** a **t2z-Br**, **t3x-Br** y **t3z-Br** con la cantidad estequiométrica de  $Ag_2O$  en DCM a 30°C produjo los correspondientes carbenoides de plata **t2x-AgBr** a **t2z-AgBr**, **t3x-AgBr** y **t3z-AgBr** con rendimientos elevados (Tabla 3.8), que pueden utilizarse sin más purificación que un filtrado a través de Celite para eliminar trazas de  $Ag_2O$  no reaccionado.

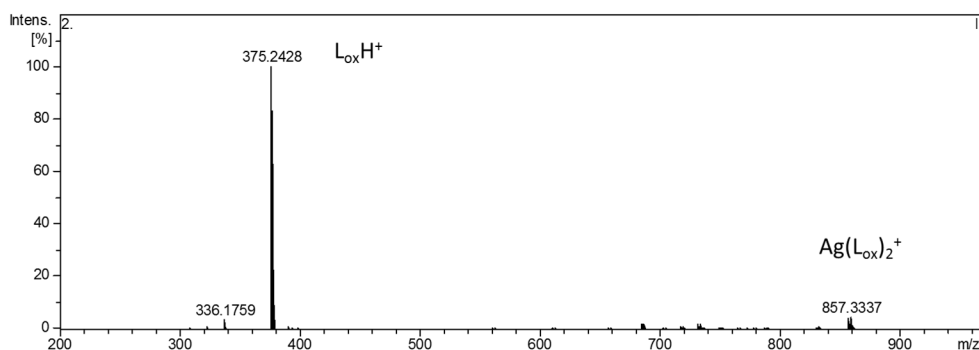
**Tabla 3.8.** Rendimientos obtenidos en la síntesis de carbenos de Ag(I) a partir de ligandos *impyox*.



Complejo	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	rendimiento (%)
t2x-AgBr	Br	Mes	isopropilo	H	100
t2y-AgBr	Br	Mes	H	indeno[3,2-d]	89
t2z-AgBr	Br	Mes	<i>tert</i> -butilo	H	93
t3x-AgBr	Br	Me	isopropilo	H	76
t3z-AgBr	Br	Me	<i>tert</i> -butilo	H	77
t5x-AgCl	Cl	Bz	isopropilo	H	85

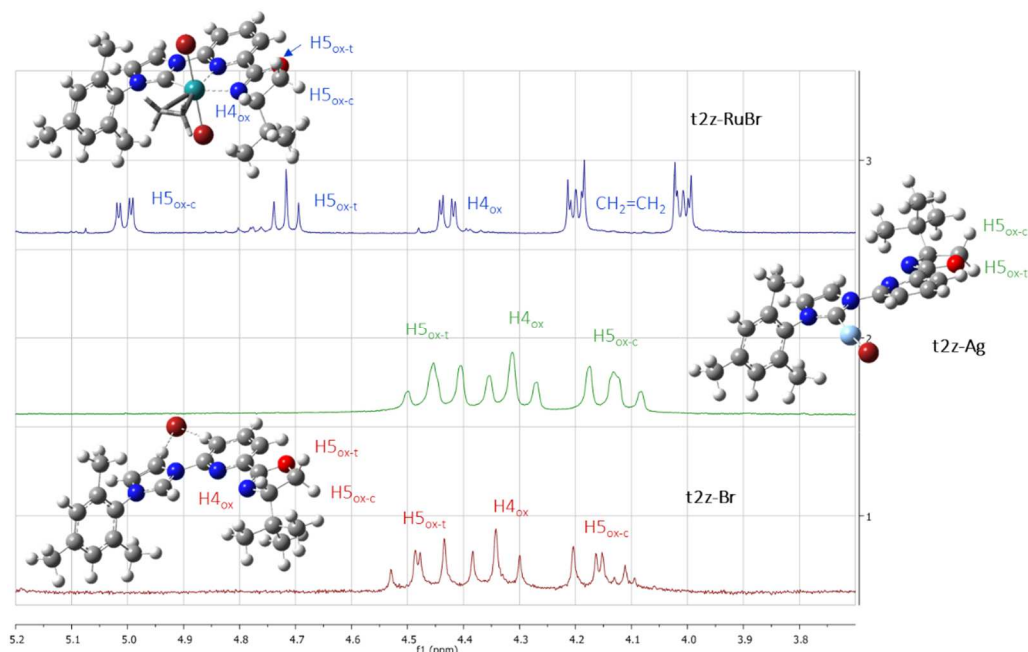
Los espectros de MS-ESI<sup>+</sup> de estos carbenoides de plata muestran como señal mayoritaria el catión imidazolio que va acompañado del correspondiente catión Ag(L<sub>ox</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (**Figura 3.27**). Este resultado es lógico, tal y como hemos discutido en la sección 2.1.1 de este capítulo, por la formación en fase gas del par iónico [Ag(L<sub>ox</sub>)<sub>2</sub>]AgBr<sub>2</sub> que es más estable que AgBr(L<sub>ox</sub>). No se observan cationes del tipo Ag(L<sub>ox</sub>)<sup>+</sup> ni posibles especies diméricas derivadas. Los análisis MALDI-TOF-MS sobre el bencil derivado **t5x-AgCl** confirmaron la formación de Ag(L<sub>ox</sub>)<sup>+</sup> (10% r.i.), así como Ag(L<sub>ox</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (12% r.i.) y especies derivadas con roturas parciales de los ligandos.

**Figura 3.27.** Espectro de análisis ESI-HRMS de **t2x-AgBr**



El análisis de  $^1\text{H}$  RMN de los carbenos de Ag muestra en todos los casos la desaparición de la señal a campos bajos (ca. 10-12 ppm) correspondiente al  $\text{H}_{2\text{im}}$  de imidazol, lo que confirma la coordinación de la plata al carbono carbénico.

**Figura 3.28.**  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  (5,2-3,7 ppm) de la sal de imidazolio del *tert*-butil derivado **t2z-Br**, y sus carbenos de plata **t2z-AgBr** y de rutenio **t2z-RuBr**



En ninguno de los casos se observa en los carbenos de plata un desplazamiento significativo de los protones de oxazolina o de piridina con respecto a la sal de imidazolio, lo que evidencia que la coordinación con la plata se produce únicamente a través de la formación de un enlace carbénico (véase **t2z-Ag** frente a **t2z-Br** en la figura 3.28)

### 2.3.2. Transmetalación para la síntesis de complejos de Rutenio(II)-*impyox*

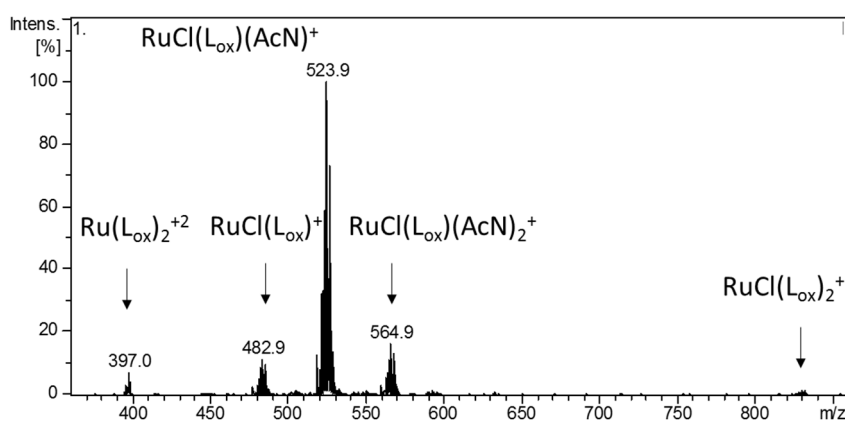
Al igual que nos ocurrió con los complejos *half-sandwich* de rutenio, la transmetalación del carbeno desde los correspondientes carbenoides de plata a  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  no produjo mezclas fácilmente purificables. La reacción parece funcionar pero no se consiguió aislar el complejo  $\text{RuCl}_2(\text{L}_{\text{ox}})$  puro. Tan solo se detectó su posible formación mediante los desplazamientos observados en las

señales correspondientes al fragmento de oxazolina, que corresponderían a una forma coordinada al centro metálico.

Se optó de nuevo por el complejo  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]_2$  como fuente de Ru. El tratamiento del bencil derivado **t5x-AgCl** en presencia de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]_2$  en diclorometano a temperatura ambiente y sin añadir ningún dador de electrones adicional para estabilizar la sexta posición de coordinación del Ru, dió un sólido cuyo espectro de  $^1\text{H}$  RMN no parecía el de un compuesto puro ni tampoco se detectaba *p*-cimeno. Esto parecía apuntar a que, de forma similar a los complejos  $\text{RuCl}_2(\text{pybox})$ ,<sup>[4]</sup> el *p*-cimeno no podría ocupar la sexta posición en la esfera de coordinación del rutenio dado el volumen del mismo. En su espectro de MALDI-TOF-MS se detectaban, además del catión imidazolio mayoritario, especies con más de un ligando por metal, como  $\text{RuCl}(\text{L}_{\text{ox}})_2^+$  y especies ortometaladas como  $\text{Ru}(\text{L}_{\text{ox}}\text{-H})(\text{L}_{\text{ox}})^+$ .

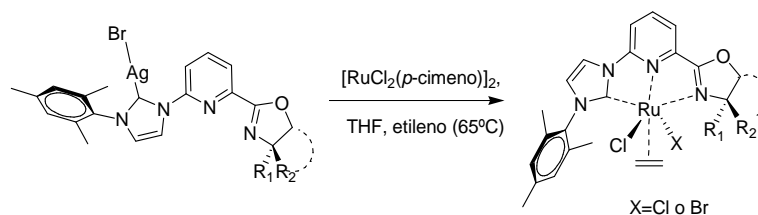
La reacción del N-bencil derivado **t5x-AgCl** con  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]_2$  en presencia de hexafluorurofosfato(1-) de potasio en acetonitrilo (AcN) condujo a un sólido cuyo espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostró un desplazamiento claro de las señales de la zona de aromáticos y bastante complejo en lo referente a los protones de la oxazolina. El espectro ESI-MS (**Figura 3.29**) indicó que se trataba de una mezcla de productos coherente con la presencia mayoritaria de  $[\text{RuCl}(\text{AcN})_2(\text{L}_{\text{ox}})]\text{PF}_6$  y cantidades significativas de  $[\text{RuCl}(\text{L}_{\text{ox}})_2]\text{PF}_6$ .

**Figura 3.29.** Espectro de análisis ESI-MS del bencil derivado **t5x-RuCl** (en la calibración se aprecia un error de  $<-0,2$  uma)



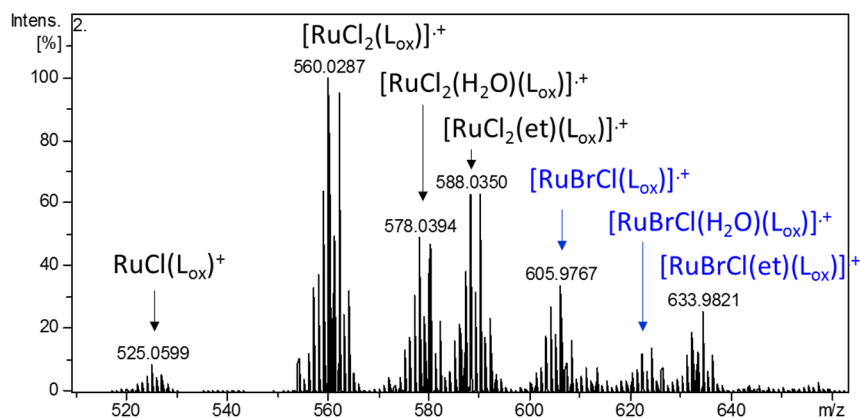
La transmetalación del N-mesitil derivado **t2x-AgBr** a  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$  en THF a 70°C y con la adición de acetonitrilo para aprovechar su poder coordinante, condujo a resultados similares a los comentados para el N-bencil derivado **t5x-RuCl**. En el sólido aislado del crudo de reacción de **t2x-RuCl** se observó la coordinación de la oxazolina al rutenio mediante el desplazamiento de los protones H4<sub>ox</sub> y H5<sub>ox</sub> y también de acetonitrilo. La reacción en presencia de KPF<sub>6</sub> produce el desdoblamiento de los desplazamientos de los protones oxazolinicos, posiblemente como consecuencia de la diferente ubicación en la esfera de coordinación del halógeno y los AcN. Sin embargo no conseguimos obtener los complejos de rutenio con ligandos tridentados con suficientemente grado de pureza, usando acetonitrilo como agente coordinante.

Inspirados en la síntesis de los complejos  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(pybox)]$ <sup>[10, 38, 270]</sup> reemplazamos el acetonitrilo como agente coordinante por etileno. Para ello se borboteó etileno a presión atmosférica sobre una disolución del carbenoide de plata **t2x-AgBr** y  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$  en DCM, pero ni a temperatura ambiente ni a reflujo se pudieron aislar complejos puros. Sin embargo, sí se obtuvieron los complejos de rutenio con ligandos NHC-piridinioxazolinicos N-mesitil sustituidos, **t2x-RuX** (4-<sup>i</sup>Pr), **t2y-RuX** (4,5-indanil) o **t2z-RuX** (4-<sup>t</sup>Bu), por tratamiento de los correspondientes carbenos de bromuro de plata **t2x-AgBr**, **t2y-AgBr** o **t2z-AgBr** con  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$  en THF a reflujo en una atmósfera saturada de etileno (Tabla 3.9).

**Tabla 3.9.** Formación de complejos de rutenio-*impyox*


complejo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimiento(%)
t2x-RuX	isopropilo	H	73
t2y-RuX	H	indeno[3,2-d]	61
t2z-RuX	<i>tert</i> -butilo	H	74

Al igual que en el caso de los complejos “*half-sandwich*”, se detectaron por MS- ESI<sup>+</sup> cantidades significativas de intercambio de halógeno durante la transmetalación, cuando los halógenos que portaban los reactivos de rutenio y plata eran diferentes.

**Figura 3.30.** Espectros ESI-HRMS del *tert*-butil derivado **t2z-RuX**


Al igual que lo observado en los complejos *half-sandwich*, los espectros ESI-HRMS de  $[\text{RuClX}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{Impyox})]$  mostraron especies con bromo o cloro coordinados al metal (**Figura 3.30**). Prácticamente no se observaron especies diméricas (<1%) o con dos bromos coordinados al metal (<2%) y el catión imidazolio apenas supuso el 4% en el *tert*-butil derivado **t2z-RuX**. El patrón de especies detectadas difiere de lo observado con los complejos *half-sandwich*. Como muestra la **Figura 3.30** para **t2z-RuX**, la especie más abundante (100%) corresponde al complejo que ha perdido el etileno y presenta dos cloros en la esfera de coordinación  $[\text{RuCl}_2(\text{Impyox})]^+$ , le acompañan cantidades

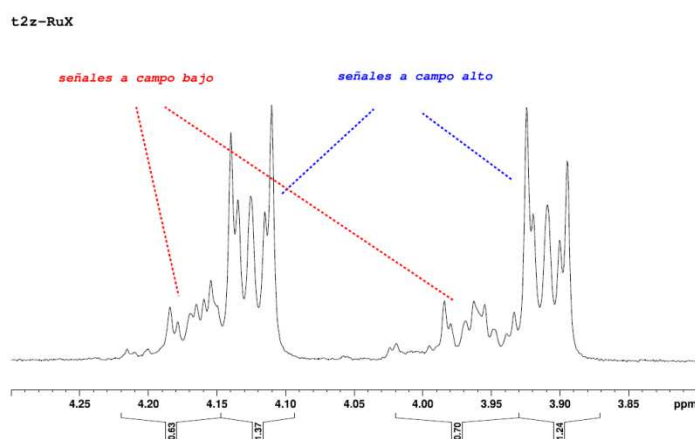
significativas del catión molecular  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{Impyox})]^+$  (63%) y de otro complejo que presenta agua de coordinación en lugar del etileno original  $[\text{RuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{Impyox})]^+$  (49%) proveniente del método de preparación de la muestra para el análisis ESI-HRMS. Mucha menor intensidad (6%) presenta el catión resultante de la pérdida de un halógeno y etileno  $[\text{RuCl}(\text{Impyox})]^+$ . Las especies bromadas presentan el mismo patrón pero su máximo  $[\text{RuBrCl}(\text{Impyox})]^+$  llega solo al 35%. Aunque queda fuera del alcance de esta Memoria de Tesis, hemos barajado la posibilidad de un mecanismo concertado en la transferencia del carbeno durante el que se daría la transferencia del carbeno y la transferencia parcial de halógeno desde la plata al rutenio. El intercambio de halógenos con el disolvente durante la formación de los carbenos de plata por tratamiento de sales de imidazolio con  $\text{Ag}_2\text{O}$  está muy documentada,<sup>[271]</sup> pero son muy escasos los trabajos que publican el intercambio de halógeno durante la transmetalación de carbeno de plata a rutenio,<sup>[243b]</sup> tal y como ya hemos comentado anteriormente en el caso de la formación de los complejos *half-sandwich* de rutenio.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de las mezclas anteriores permitió determinar que, para las reacciones descritas, los complejos  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{impyox})]$  fueron mayoritarios ( $\approx 70\%$ ) frente a los  $[\text{RuBrCl}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{impyox})]$ , estos últimos con dos disposiciones diferentes para los halógenos. El espectro  $^1\text{H}$  RMN de este tipo de mezclas presenta desplazamientos de los protones aromáticos muy similares, pero claramente se distinguen los protones más cercanos a los halógenos: Los del etileno y los de oxazolina en posición 4 ( $\text{R}_1$  o  $\text{R}_2$  en la figura de la **Tabla 3.9**). Sin embargo, los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los complejos **t2x-RuX**, **t2y-RuX** y **t2z-RuX** mostraron que cada una de las señales del etileno iba acompañada por otra señal de área menor, en torno al 30% del total (tal y como apuntaba el análisis de MS-ESI<sup>+</sup>) que se encontraba a campo algo más bajo. La suma de las integrales de las dos señales mayoritarias del  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$  y las dos señales a campos más bajos que las acompañaban correspondían al valor esperado para



los protones del etileno (**Figura 3.31**). Las señales mayoritarias parecen responder a un sistema de segundo orden de tipo AA'BB'. Las señales minoritarias no muestran ese patrón tan claro, que explicaremos posteriormente. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostró asimismo la presencia de las señales del etileno coordinado a 63,8 ppm (**t2x-RuX**), 65,5 ppm (**t2y-RuX**) y 67,5 ppm (**t2z-RuX**). Esta zona, analizada con mayor detenimiento también permite observar señales de menor intensidad.

**Figura 3.31.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de los protones etilénicos para **t2z-RuX**

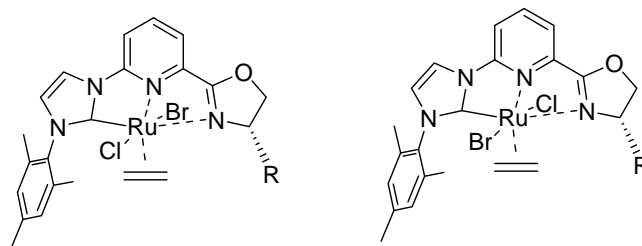


Ante la falta de bibliografía sobre el posible intercambio de halógenos durante la transmetalación, la primera hipótesis que se planteó para explicar la aparición de estas señales fue la posibilidad de que existieran diferentes disposiciones del ligando etileno con respecto al rutenio. Sin embargo el análisis de  $^1\text{H}$  RMN del complejo **t2x-RuX** a temperatura variable, no mostró coalescencia de los grupos de señales de etileno, descartando un posible movimiento del etileno de poca energía en la esfera de coordinación.

La complejidad de las señales de los protones correspondientes al etileno observadas en la **figura 3.31** a campo algo más bajo que las de  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{ImPyox})]$  podría ser por tanto debida a la formación de dos isómeros de la especie  $[\text{RuBrCl}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{ImPyox})]$ , en los que el entorno electrónico del etileno cambiaría en función de la posición del Br, *anti* o *syn*

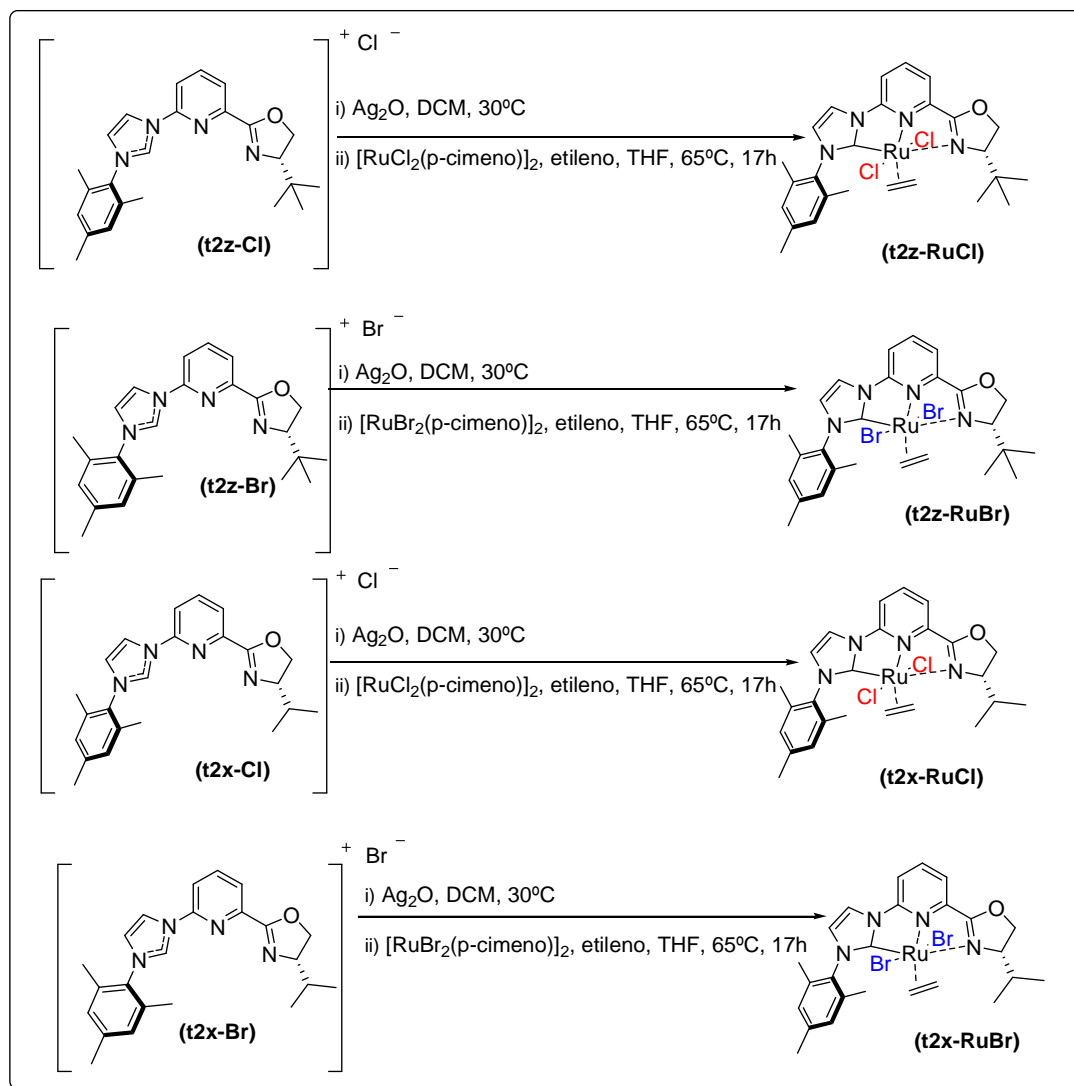
respecto al sustituyente que introduce quiralidad en posición 4 de la oxazolina (R en la **Figura 3.32**).

**Figura 3.32.** Isómeros propuestos para  $[\text{RuBrCl}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{ImPyox})]$ .



En vista de lo anterior, se llevó a cabo la síntesis inequívoca de los complejos **t2x-RuCl**, **t2z-RuCl**, **t2x-RuBr** y **t2z-RuBr** partiendo de las correspondientes sales de imidazolio **t2x-Cl**, **t2z-Cl**, **t2x-Br** y **t2z-Br** descritas en el Capítulo 1 (**Esquema 3.17**).

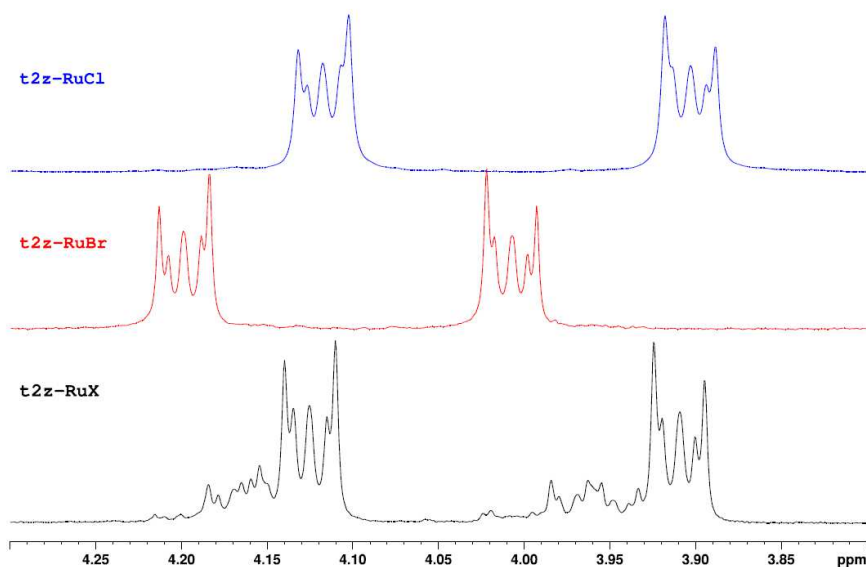
**Esquema 3.17.** Síntesis inequívoca de complejos de rutenio con ligandos *impyox*.



Como ejemplo, los carbenos de plata **t2z-AgCl** o **t2z-Ag-Br** se prepararon por tratamiento de **t2z-Cl** o **t2z-Br** con  $\text{Ag}_2\text{O}$  en diclorometano a  $30^\circ\text{C}$  y la transferencia del carbeno se realizó por reacción de **t2z-Ag-Cl** o **t2z-Ag-Br** con  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  o  $[\text{RuBr}_2(\text{p-cimeno})]_2$  respectivamente en THF a  $65^\circ\text{C}$  en atmósfera de etileno, rindiendo **t2z-RuCl** (61%) o **t2z-RuBr** (78%). Los espectros de RMN de los complejos **t2z-RuCl** o **t2z-RuBr** evidencian la formación del enlace  $\text{C}_{2\text{im}}\text{-Ru}$ ; en el espectro  $^1\text{H}$  RMN el desplazamiento a 11 ppm correspondiente a las sales de imidazolio **t2z-Cl** o **t2z-Br** ha desaparecido y en el

espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN aparece una señal a *ca.* 194 ppm. La coordinación de la oxazolina al rutenio queda patente por el desplazamiento a campo más bajo de los tres protones del anillo a 4,46, 4,72 y 5,00 ppm para **t2z-RuBr** frente a los desplazamientos a 4,13, 4,31, 4,45 ppm que presentan en el carbeno de plata **t2z-AgBr** (Figura 3.28). Los protones oxazolínicos del derivado clorado **t2z-RuCl** prácticamente presentan los mismos desplazamientos (4,44, 4,73 y 5,00 ppm) que en el bromado **t2z-RuBr**. Sin embargo los protones etilénicos en el clorado **t2z-RuCl** (centrados a 3,90 y 4,12 ppm) aparecen a campo más alto que los del bromado **t2z-RuBr** (4,01 y 4,20 ppm) como cabía esperar por la proximidad del halógeno (Figura 3.33). Precisamente la comparativa de los espectros  $^1\text{H}$  RMN de los dos anteriores con la mezcla **t2z-RuX** que refleja la Figura 3.33, pone de manifiesto que el componente minoritario en dicha mezcla debe tratarse de un derivado que presenta Cl y Br en la esfera de coordinación pues los desplazamientos de los protones etilénicos son intermedios a los de **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr**. Lo que a su vez está de acuerdo con el espectro de masas de **t2z-RuX** mostrado en la Figura 3.30. El espectro ESI-HRMS en metanol de **t2z-RuBr** presenta un patrón de cationes similar al mostrado en la Figura 3.30:  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$  100%,  $[\text{M}]^+$  74%,  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}_2\text{O}]^+$  33%.

**Figura 3.33.**  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  (4,3-3,8 ppm) de los complejos de rutenio **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** en comparación a la mezcla **t2z-RuX**

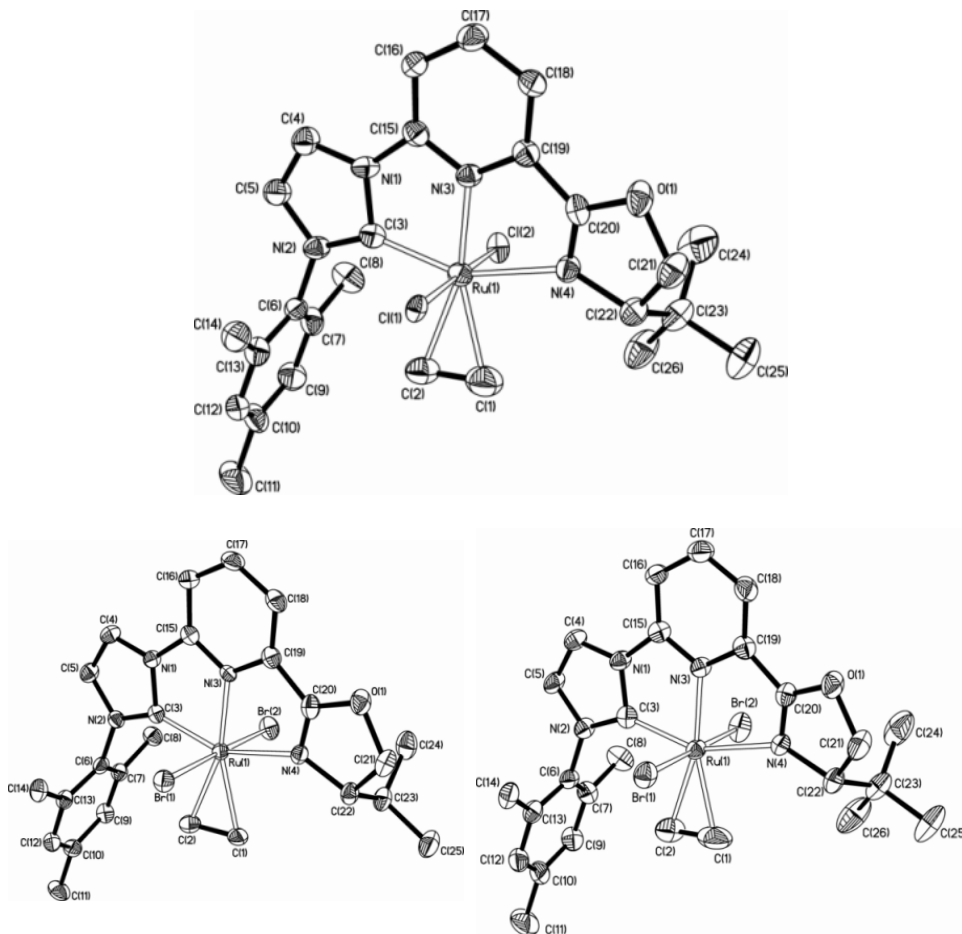


#### 2.4. Estudios Difracción de Rayos X

Usando la técnica de difusión en hexanos en disoluciones saturadas de **t2z-RuCl**, **t2z-RuBr** y **t2x-RuBr** en diclorometano (DCM) se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos X (**Figura 3.34**). En todos los casos se observó una molécula de DCM formando parte de la celda unidad.

La difracción de rayos X de **t2x-RuBr**, **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** refleja que son complejos prácticamente isoestructurales donde los halógenos están en disposición *trans* entre sí y la molécula de etileno también se dispone en una conformación *synclinal* o *gauche* con respecto al eje Ru-halógeno ubicándose, por tanto, en el plano de la piridina (diedro C1C2N3C15 1,8° en **t2z-RuCl** y 2,9° en **t2z-RuBr**). Igualmente oxazolina e imidazol son prácticamente coplanares, con un ángulo diedro N3C19C20N4 en el isopropil derivado **t2x-RuBr** de 1,0° y algo más abierto por la repulsión en los *tert*-butil derivados: 4,4° en **t2z-RuCl** y 4,5° en **t2z-RuBr**.

**Figura 3.34.** Estructuras de Rayos-X de los complejos **t2z-RuCl** (arriba.), y **t2x-RuBr** (abajo izquierda) y **t2z-RuBr** (abajo derecha)



En cambio, el plano del grupo mesitilo es casi perpendicular al plano del imidazol con ángulos diedros C7C6N2C3 de  $-97,3^\circ$  para **t2x-RuBr**,  $-95,5^\circ$  para **t2z-RuBr** y  $-95,1^\circ$  para **t2z-RuCl**. Los ángulos de enlace N4-Ru-Halógeno son ligeramente diferentes, midiéndose  $88,2^\circ$  con Cl1 y  $91,8^\circ$  con Cl2 en **t2z-RuCl**,  $89,2^\circ$  con Br1 y  $91,1^\circ$  con Br2 en **t2x-RuBr**,  $88,1^\circ$  y  $91,7^\circ$  respectivamente en **t2z-RuBr**. Las dos distancias de enlace rutenio-halógeno son diferentes en cada complejo, siendo más cortas las que corresponden al halógeno más próximo al sustituyente en posición 4 de la oxazolina:  $2,512 \text{ \AA}$  Ru-Br2 y  $2,538 \text{ \AA}$  Ru-Br1 en **t2z-RuBr**,  $2,512 \text{ \AA}$  Ru-Br2 y  $2,536 \text{ \AA}$  Ru-Br1 en **t2x-RuBr** y  $2,421 \text{ \AA}$  para Ru-Cl2 y  $2,443 \text{ \AA}$  para Ru-Cl1 en **t2z-RuCl**.

**Tabla 3.10.** Distancias de enlace (Å) y ángulos (o) seleccionados para los complejos **t2x-RuBr**, **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr**.

	<b>t2z-RuCl</b>	<b>t2z-RuBr</b>	<b>t2x-RuBr</b>
<i>Ru-N(3)</i>	2,028(3)	2,014(3)	2,018(2)
<i>Ru-N(4)</i>	2,246(4)	2,237(3)	2,183(2)
<i>Ru-X(1)</i>	2,4426(9)	2,5371(6)	2,5369(4)
<i>Ru-X(2)</i>	2,4225(10)	2,5129(6)	2,5154(4)
<i>Ru-C(1)</i>	2,206(6)	2,175(6)	2,181(3)
<i>Ru-C(2)</i>	2,220(5)	2,208(5)	2,214(3)
<i>Ru-C(3)</i>	1,996(4)	2,001(4)	2,015(3)
<i>C(1)-C(2)</i>	1,327(9)	1,226(7)	1,363(4)
<i>N(4)-C(22)</i>	1,509(6)	1,519(5)	1,495(4)
<i>N(4)-C(20)</i>	1,276(6)	1,281(6)	1,292(4)
<i>X(1)-Ru-X(2)</i>	178,50(4)	179,87(3)	178,618(15)
<i>C(3)-Ru-N(4)</i>	153,87(16)	153,55(17)	153,34(10)
<i>C(1)-Ru-N(3)</i>	159,4(2)	160,8(2)	159,53(10)
<i>C(2)-Ru-N(3)</i>	164,59(18)	166,21(17)	163,89(10)
<i>C(3)-Ru-X(1)</i>	92,73(12)	92,55(12)	91,88(7)
<i>C(3)-Ru-X(2)</i>	87,89(12)	87,58(12)	88,51(7)
<i>N(4)-Ru-X(1)</i>	88,25(10)	88,19(9)	89,20(6)
<i>N(4)-Ru-X(2)</i>	91,80(10)	2,206 91,68(9)	91,05(6)

Las distancias de enlace rutenio-carbeno (RuC3) son relativamente cortas en todos los casos, 2,015 Å en **t2x-RuBr**, 1,996 Å en **t2z-RuCl** y 2,001 Å en **t2z-RuBr** confirmando el carácter  $\sigma$  de este enlace (Tabla 3.10). Lógicamente, los enlaces N<sub>py</sub>-Ru (RuN3) son ligeramente más largos que los metal-carbeno: 2,028 Å en **t2z-RuCl**, 2,014 Å en **t2z-RuBr** y 2,018 Å en **t2x-RuBr**, pero considerablemente más cortos que con el átomo de nitrógeno de la oxazolina N<sub>ox</sub>-Ru (RuN4): 2,246 Å en **t2z-RuCl**, 2,237 Å en **t2z-RuBr** y 2,183 Å en **t2x-RuBr** lo que induce a pensar que la energía de enlace del metal con la oxazolina es menor que con la piridina en este tipo de ligandos tridentados.

La energía de enlace rutenio-etileno mediatiza la distancia de enlace rutenio-etileno. En este aspecto la energía de solvatación del disolvente resulta determinante. Mientras que la energía de enlace M06 del etileno en fase gas es muy parecida en los complejos bromados (**t2z-RuBr**, -13,9 kcal/mol) y clorados (**t2z-RuCl**, -14,3 kcal/mol), la solvatación en DMSO (disolvente de alta

permilitividad que aproxime las condiciones de cristalización) casi no afecta al complejo bromado (**t2z-RuBr**, -13,9 kcal/mol) pero disminuye apreciablemente la energía de enlace en el clorado (**t2z-RuCl**, -9,8 kcal/mol). Esto hace que en los derivados bromados la distancia RuC1 sea más corta 2,175 y 2,181 Å (**t2z-RuBr** y **t2x-RuBr**) que en el clorado 2,206 Å (**t2z-RuCl**). Las pequeñas distancias medidas (< 3 Å) entre los átomos de hidrógeno etilénicos y 2-CH<sub>3</sub> (C8), 6-CH<sub>3</sub> (C14), H<sub>4ox</sub> (C22), CH<sup>iPr</sup> (C23) o CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup> (C26) son acordes con la observación del efecto NOE entre esos protones en los estudios de RMN en disolución.

## 2.5 Estudio de Resonancia Magnética Nuclear

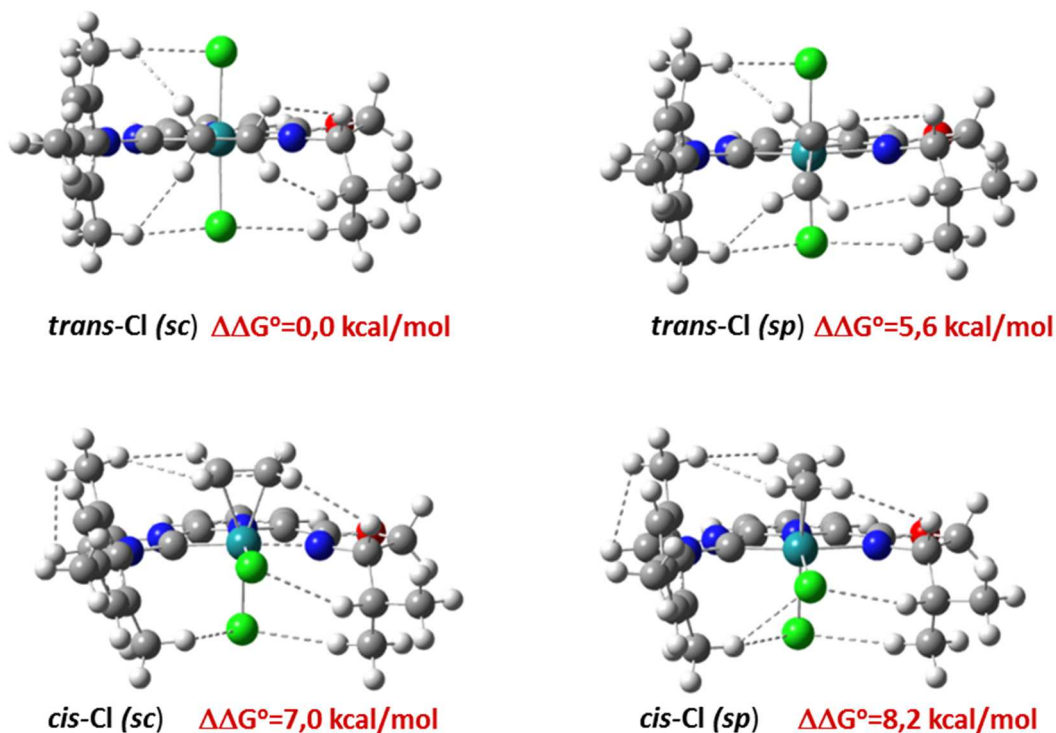
Los cálculos M06 sobre las hipotéticas disposiciones de los halógenos y etileno en la esfera de coordinación del rutenio están de acuerdo tanto con las observaciones experimentales en fase sólida como en disolución. El etileno se dispondría también en disolución como se observa en DRX: disposición *synclinal* (*sc*) respecto a Ru-Halógeno (diedro de unos 90°) mientras que los dos halógenos estarían en disposición *trans* entre sí (**figura 3.35**). La disposición *synperiplanar* (*sp*) del etileno sería mucho más inestable que la (*sc*) y por tanto su población debiera ser despreciable en disolución. Los isómeros *cis*-Cl serían mucho más inestables que los *trans*-Cl, a pesar de que la solvatación los favorece. Por tanto, como reflejan las energías relativas de la **figura 3.35** para **t2x-RuCl**, prácticamente solo se debiera observar por RMN en disolución el isómero *trans*-Cl (*sc*).

El estudio de RMN realizado sobre los complejos de **t2x-RuCl**, **t2x-RuBr**, **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** ha permitido asignar inequívocamente los desplazamientos de los átomos de hidrógeno y carbono de los complejos. Particularmente interesantes son los espectros de <sup>1</sup>H RMN de los derivados *tert*-butil, **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** pues presentan los tres protones oxazolínicos H<sub>4ox</sub>, H<sub>5ox-c</sub> (*cis* respecto al *tert*-butil) y H<sub>5ox-t</sub> (*trans* respecto al *tert*-butil) con suficiente separación para poder ser estudiados independientemente. La numeración de los átomos se ha asignado siguiendo, en la mayor parte de los

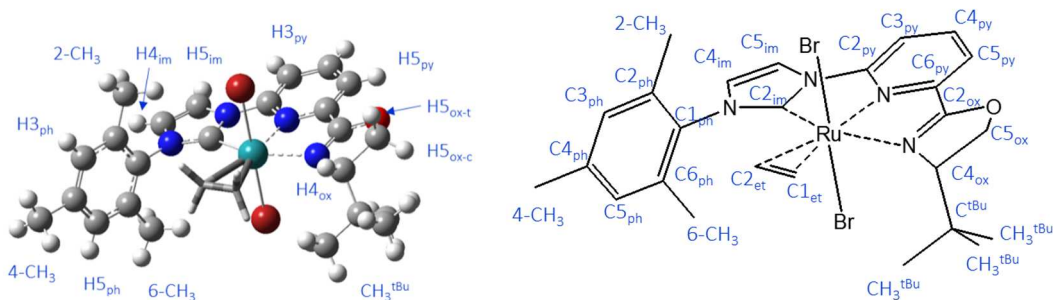


casos, la normativa de la IUPAC (**Figura 3.36**). La numeración del mesitilo de nuevo la hemos realizado siguiendo una asignación antihoraria partiendo del carbono 1 y mirando el grupo desde el átomo de rutenio.

**Figura 3.35.** Principales isómeros de **t2x-RuCl**.  $\Delta\Delta G^\circ$  a nivel PCM ( $\alpha=1,1$  en DCM) M06/SDD(Ru,Cl):6-31+G(d,p)//mPW1PW91/SDD(Ru,Cl):6-31G(d).



**Figura 3.36.** Numeración de hidrógenos y carbonos sobre el modelo **t2z-RuBr**



Como se muestra en la **tabla 3.11**, los desplazamientos químicos de los protones aromáticos en  $\text{CDCl}_3$ , varían muy poco con independencia del halógeno coordinando al metal (Br o Cl) o del grupo presente en la posición 4 de la oxazolina

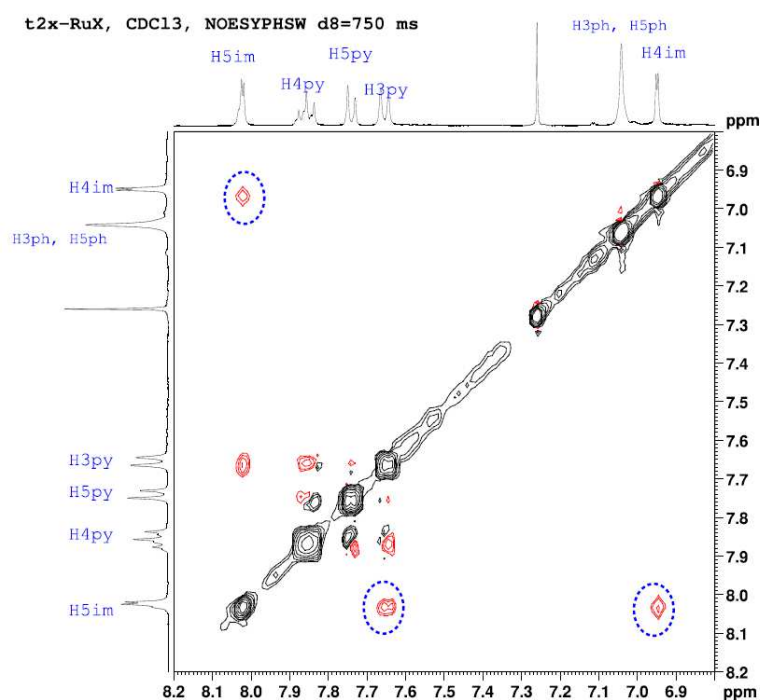
(R=isopropil o *tert*-butil). La asignación inequívoca se realizó mediante las constantes de acoplamiento entre protones, las correlaciones  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY y las interacciones dipolares en  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY. La influencia del grupo mesitilo desplaza el  $\text{H}_{4\text{im}}$  a más campos altos (6,92-6,95 ppm) con respecto a  $\text{H}_{5\text{im}}$  (8,02-8,10 ppm).

**Tabla 3.11.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K de los protones en la región aromática.

Complejo	R	$\text{H}_{3\text{py}}$	$\text{H}_{4\text{py}}$	$\text{H}_{5\text{py}}$	$\text{H}_{4\text{im}}$	$\text{H}_{5\text{im}}$	$\text{H}_{3,5\text{ph}}$
<b>t2x-RuBr</b>	isopropil	7,64	7,87	7,74	6,95	8,02	7,04
<b>t2x-RuCl</b>	isopropil	7,66	7,88	7,75	6,96	8,02	7,04
<b>t2z-RuBr</b>	<i>tert</i> -butil	7,70	7,91	7,78	6,94	8,05	7,03
<b>t2z-RuCl</b>	<i>tert</i> -butil	7,76	7,86	7,76	6,92	8,10	7,04

El detalle del experimento  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY de la **figura 3.37** muestra las interacciones dipolares entre los protones aromáticos del complejo **t2x-RuCl**. El triplete de 7,9 ppm ( $^3J_{3-4\text{py}} \approx ^3J_{4-5\text{py}} = 7,9$  Hz) claramente diferencia  $\text{H}_{4\text{py}}$ , mientras que el NOE entre  $\text{H}_{5\text{im}}$  (8,0 ppm,  $^3J_{4-5\text{im}} = 2,0$  Hz) y  $\text{H}_{3\text{py}}$  (7,7 ppm,  $^3J_{3-4\text{py}} = 8,1$  Hz) permite diferenciar tanto los protones piridínicos como los imidazólicos. Los protones del mesitilo  $\text{H}_{3\text{ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{ph}}$  prácticamente salen en la misma posición, observándose un singlete ancho como suma de ambas señales a 7,0 ppm.

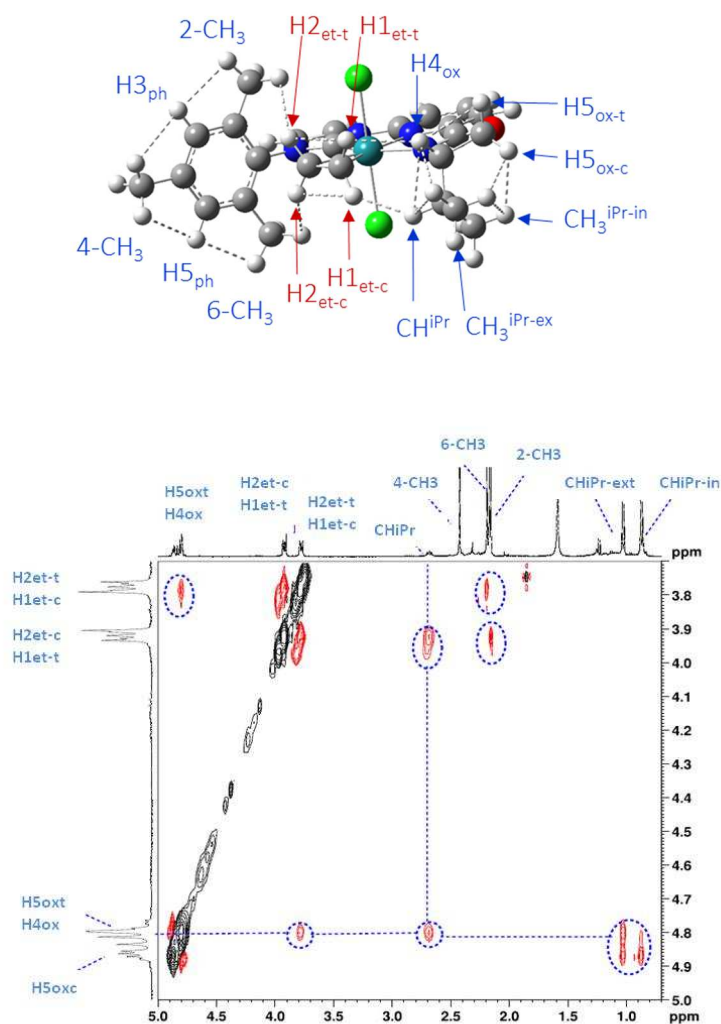
**Figura 3.37.**Detalle del experimento  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY (8,2-6,8 ppm) de **t2x-RuCl** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K (d8=750 ms).



A pesar de que  $\text{H3}_{\text{ph}}$  y  $\text{H5}_{\text{ph}}$  aparecen como una sola señal, los tres metilos del grupo mesitilo ( $2,4,6\text{-CH}_3$ ) presentan diferentes desplazamientos debido a sus diferentes entornos químicos. Las interacciones dipolares de éstos con los protones del ligando etileno y con los del grupo oxazolinico permite su correcta asignación, tal como muestra la **figura 3.38** para **t2x-RuCl** en  $\text{CDCl}_3$ . En este isopropil derivado los protones de la oxazolina presentan desplazamientos cercanos, solo el  $\text{H5}_{\text{ox-c}}$  en *cis* con respecto al 4-isopropilo se distingue con claridad a 4,87 ppm, mientras que  $\text{H4}_{\text{ox}}$  y el  $\text{H5}_{\text{ox-t}}$  (en *trans* con respecto al 4-isopropilo) se observan como multiplete entre 4,84-4,75 ppm. En el experimento  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY de la **figura 3.38** se aprecia la interacción dipolar de  $\text{H5}_{\text{ox-c}}$  con los dos  $\text{CH}_3$  del grupo 4-isopropilo, tanto el que se ubica preferentemente debajo del anillo oxazolinico a 0,87 ppm ( $\text{CH}_3^{\text{iPr-in}}$ ) como el que apunta hacia el exterior del anillo a 1,03 ppm ( $\text{CH}_3^{\text{iPr-ex}}$ ) que es antiperiplanar con el  $\text{N}_{\text{ox}}$ . El  $\text{CH}^{\text{iPr}}$  del mismo grupo 4-isopropilo a 2,68 ppm presenta un NOE intenso con el

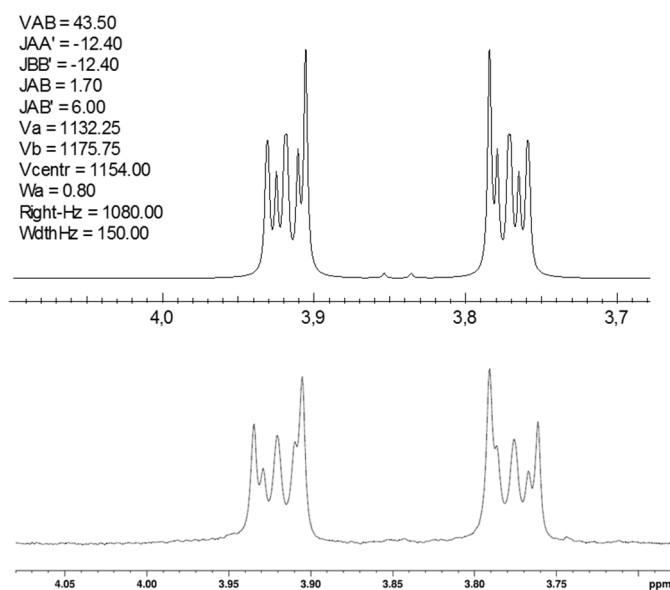
H1<sub>et-c</sub> del etileno a 3,80-3,75 ppm, que es *cis* con respecto a él, y otro NOE más débil con H4<sub>ox</sub> de la oxazolina a 4,84-4,75 ppm, aunque no presenta NOE apreciable con H5<sub>ox-c</sub>. Su acompañante CH<sub>3</sub><sup>iPr-ex</sup> presenta NOE con H4<sub>ox</sub> y H5<sub>ox-c</sub>, pero no con H1<sub>et-c</sub>. Finalmente CH<sub>3</sub><sup>iPr-in</sup> solo presenta interacción dipolar significativa con H5<sub>ox-c</sub> pero no con H4<sub>ox</sub> o H1<sub>et-c</sub>. Estas interacciones NOE del grupo 4-isopropilo y los desplazamientos diferenciados para cada uno de los grupos metileno del mismo indican la restricción en la rotación de dicho grupo.

**Figura 3.38.** Detalle del experimento <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-NOESY (5,0-0,7ppm) de **t2x-RuCl** en CDCl<sub>3</sub> a 300 K (d8=750 ms).



El mismo multiplete a 3,80-3,75 ppm del etileno donde se ubica H1<sub>et-c</sub>, también presenta un intenso NOE con el metilo del grupo mesitilo a campo más alto (2-CH<sub>3</sub>, 2,16 ppm), lo que apunta a que dicho multiplete también engloba la señal de H2<sub>et-t</sub> (*trans* con respecto al grupo4 isopropilo). Esto es concordante con un rápido giro del etileno en la escala de tiempos del experimento NOESY (d8=750 ms), por lo que el multiplete a 3,80-3,75 ppm correspondería al promedio de los desplazamientos de H1<sub>et-c</sub> y H2<sub>et-t</sub> (**figura 3.38**). Similarmente el segundo multiplete etilénico a 3,94-3,90 ppm presenta NOE's con 6-CH<sub>3</sub> (2,19 ppm) y H4<sub>ox</sub> (4,84-4,75 ppm) que corresponderían respectivamente a las interacciones dipolares con H2<sub>et-c</sub> y H1<sub>et-t</sub>. Solo el 4-CH<sub>3</sub> del grupo mesitilo a 2,42 ppm no presenta NOE con los protones del ligando etileno. La multiplicidad de los dos grupos de protones etilénicos puede simularse perfectamente como un sistema AA'BB' con el programa WINDNMR<sup>[272]</sup> (**figura 3.39**), donde los protones A y A' estarían en una disposición *trans* en el etileno tal y como apuntan los experimentos NOE's y los valores de las constantes de acoplamiento calculadas ( $J_{AA'} = 12,40$  Hz); algo similar ocurre con los protones B y B'.

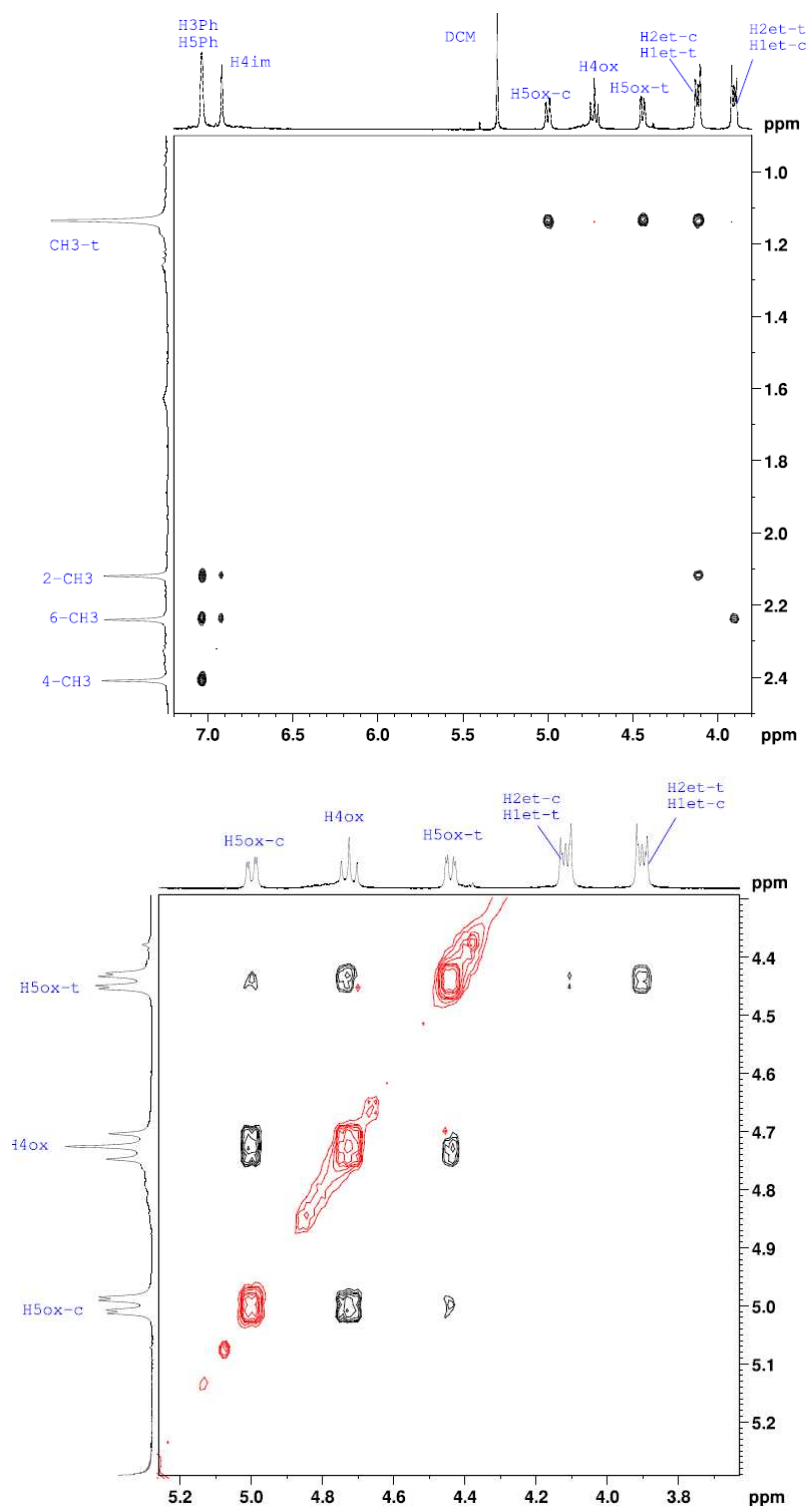
**Figura 3.39.** Multiplicidad en <sup>1</sup>H RMN del etileno en **t2x-RuCl** teórica (arriba) y experimental en CDCl<sub>3</sub> a 300 K (abajo)



Los *tert*-butil derivadost**t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** presentan espectros RMN con interacciones inequívocas pues todos los protones oxazolínicos aparecen a diferentes desplazamientos, que en el caso de **t2z-RuCl** son  $H_{5ox-cis}$  como doblete a 5,00 ppm,  $H_{5ox-trans}$  como triplete a 4,73 ppm y  $H_{4ox}$  como doblete a 4,44 ppm, con constantes de acoplamiento  $^2J_{5c-5t} = 8,9$ ,  $^3J_{4-5t} = 8,6$  y  $^3J_{4-5c} = 2,2$  Hz. En los dos detalles del espectro  $^1H$ ,  $^1H$ -NOESY de **t2z-RuCl** mostrados en la **figura 3.40**, se puede apreciar que los tres metilos del grupo *tert*-butilo muestran una única señal a 1,13 ppm y presentan interacción dipolar con  $H_{5ox-c}$  a 5,00 ppm, con  $H_{4ox}$  a 4,44 ppm, y con  $H_{1et-c}$  a 4,12 ppm, pero no con  $H_{5ox-t}$ , como cabría esperar. La aparente contradicción de que el 4-*tert*-butilo tenga menos restricción conformacional que el 4-isopropilo se explica porque la oxazolina presenta mayor distancia en **t2z-RuCl** ( $d_{Ru-Nox} = 2,24$  Å) que en **t2x-RuCl** ( $d_{Ru-Nox} = 2,17$  Å) apartándose del plano NHC-piridina ( $\alpha_{Npy-Nox} = 8,6^\circ$  en **t2z-RuCl** y  $2,9^\circ$  en **t2x-RuCl**). Paralelamente el propio ciclo de oxazolina pierde planaridad al introducir el grupo 4-*tert*-butilo ( $\alpha_{C2ox-C4ox} = 18,0^\circ$  en **t2z-RuCl** y  $13,7^\circ$  en **t2x-RuCl**). El conjunto de esos datos, calculados según MPW1PW91, permiten un hueco que alberga al grupo *tert*-butilo con libertad conformacional y, tal como refleja la **tabla 3.12**, el desplazamiento de  $H_{4ox}$  acampos más altos.

En el detalle arriba de la **figura 3.40** se observa que los protones aromáticos del grupo mesitilo ( $H_{3ph}$  y  $H_{5ph}$ , singlete ancho a 7,04 ppm) presentan NOE con los tres metilos del mismo grupo 4-CH<sub>3</sub> a 2,41 ppm, 6-CH<sub>3</sub> a 2,24 ppm y 2-CH<sub>3</sub> a 2,12 ppm. Los dos últimos además tienen NOE más débil con  $H_{4im}$  a 6,92 ppm, mientras que solo 2-CH<sub>3</sub> presenta NOE con  $H_{2et-t}$  a 4,12 ppm y solo 6-CH<sub>3</sub> presenta NOE con  $H_{2et-c}$  a 3,90 ppm. El cuarto protón etilénico  $H_{1et-t}$ , también a 3,90 ppm, muestra una interacción dipolar débil con  $H_{4ox}$  a 4,44 ppm (**figura 3.40** abajo).

**Figura 3.40.**  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY (5,0-0,7ppm) del *tert*-butil derivado **t2z-RuCl** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K (d8=750 ms).





Los espectros de RMN de los derivados bromados **t2x-RuBr** y **t2z-RuBr** tienen la misma estructura que sus correspondientes clorados **t2x-RuCl** y **t2z-RuCl** ya comentados. Solo destacar, cuando se comparan **t2x-RuBr** y **t2x-RuCl** o **t2z-RuBr** y **t2z-RuCl** en la **tabla 3.12**, el desplazamiento a campos más bajos de los protones próximos a los halógenos en los derivados bromados, como en el caso de los protones etilénicos, los metilos orto del grupo mesitilo y el CH del grupo 4-isopropilo (este último no representado en la **tabla 3.12**)

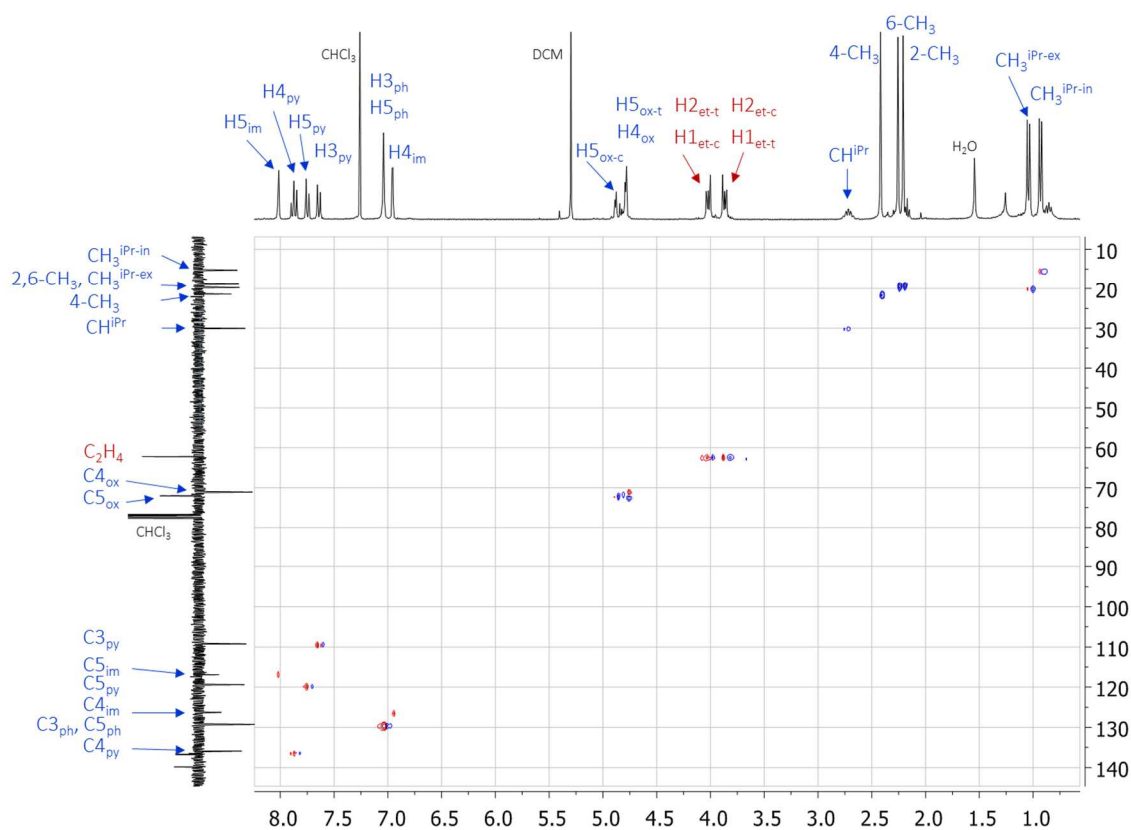
**Tabla 3.12.**  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K

Complejo	R	H5 <sub>ox-c</sub>	H5 <sub>ox-t</sub>	H4 <sub>ox</sub>	H1 <sub>et-c</sub> H2 <sub>et-t</sub>	H1 <sub>et-t</sub> H2 <sub>et-c</sub>	6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>
<b>t2x-RuBr</b>	isopropil	4,88	4,85- 4,73 4,84-	4,85- 4,73 4,84-	4,01	3,86	2,27	2,42	2,21
<b>t2x-RuCl</b>	isopropil	4,87	4,75	4,75	3,92	3,78	2,19	2,42	2,16
<b>t2z-RuBr</b>	<i>tert</i> -butil	5,00	4,72	4,43	4,20	4,01	2,30	2,41	2,17
<b>t2z-RuCl</b>	<i>tert</i> -butil	5,00	4,73	4,44	4,12	3,91	2,24	2,41	2,12

La detección de los desplazamientos químicos de los carbonos en los complejos de rutenio con ligandos quirales se realizó mediante experimentos  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN APT en disoluciones de  $\text{CDCl}_3$  y la asignación inequívoca de los carbonos se completó mediante experimentos de correlación  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC y  $^1\text{H},^{13}\text{C}$  -HMBC que permiten asignar los carbonos directamente unidos a átomos de hidrógeno y carbonos separados 2 o 3 enlaces del hidrógeno respectivamente. Como se aprecia en la **figura 3.41** para **t2x-RuBr**, las señales correspondientes a los átomos de carbono del imidazol aparecen a 126,27 ppm y 116,91 ppm para C4<sub>im</sub> y C5<sub>im</sub> respectivamente, presentando menor intensidad que los aromáticos de la piridina y mesitilo. Además los dos carbonos del etileno reflejan la coordinación con el metal y presentan una única señal a 62,23 ppm, en lugar de 123,1 ppm<sup>[140]</sup> que sería lo esperado para un etileno libre. Igualmente los carbonos oxazolinicos también reflejan la coordinación con el metal con desplazamientos de C4<sub>ox</sub> y C2<sub>ox</sub> a 71,10 y 164,05 ppm en **t2x-RuBr**, frente a los 73,24 y 161,28 ppm de **t2x-AgBr** o los 73,13 y 161,20 ppm de **t2x-Br**.

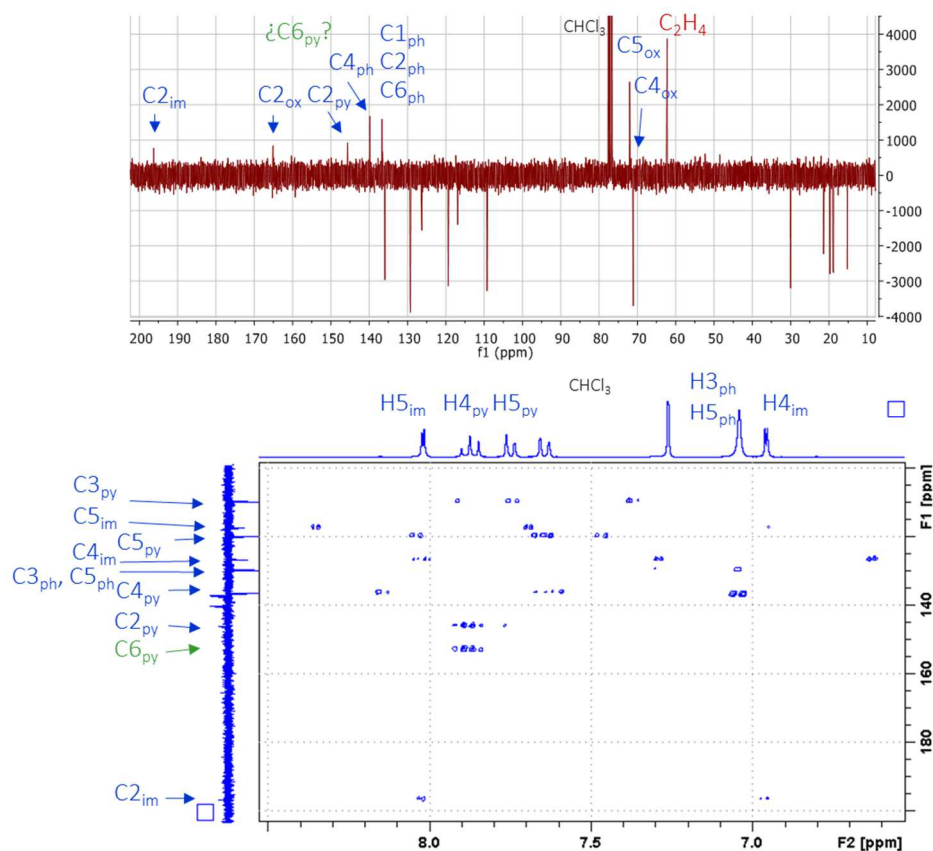


**Figura 3.41.**  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC de **t2x-RuBr** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K



La asignación de los carbonos cuaternarios no entraña problemas dado que la correlación  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC es capaz de detectar dichos átomos de carbono aunque no se aprecien en el correspondiente espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN APT, como refleja la **figura 3.42** para el  $\text{C6}_{\text{py}}$  de **t2x-RuBr**.

**Figura 3.42.**  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN APT (arriba) y  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC (detalle abajo) de **t2x-RuBr** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K



Lógicamente los carbonos cuaternarios requieren, para ser detectados, mayores concentraciones de muestra y tiempos de adquisición. De hecho en los experimentos realizados sobre **t2x-RuCl** no se detectaron los  $\text{C2}_{\text{im}}$ ,  $\text{C2}_{\text{ox}}$ ,  $\text{C6}_{\text{py}}$  y  $\text{C1}_{\text{ph}}$ , mientras que en los *tert*-butil derivados **t2z-RuBr** y **t2z-RuCl**, más solubles en  $\text{CDCl}_3$ , se asignaron todos los carbonos (tabla 3.13). Los desplazamientos químicos de los carbonos presentan pocas variaciones dentro de la serie de 4-isopropil (**t2x-RuBr** o **t2x-RuCl**) y de derivados 4 *tert*-butil (**t2z-RuBr** o **t2z-RuCl**). Todos ellos se diferencian en menos de 1 ppm salvo los mostrados en la tabla 3.13. El señal del carbono carbénico,  $\text{C2}_{\text{im}}$  de los derivados isopropil se desplaza ligeramente a campos más bajos, mientras que los carbonos oxazolínicos y el etileno en los isopropil derivados lo hacen a campos más altos. El cambio de halógeno prácticamente no tiene trascendencia en los

desplazamientos químicos observados, salvo para los correspondientes al ligando etileno que aparece siempre a campo más alto en los derivados bromados.

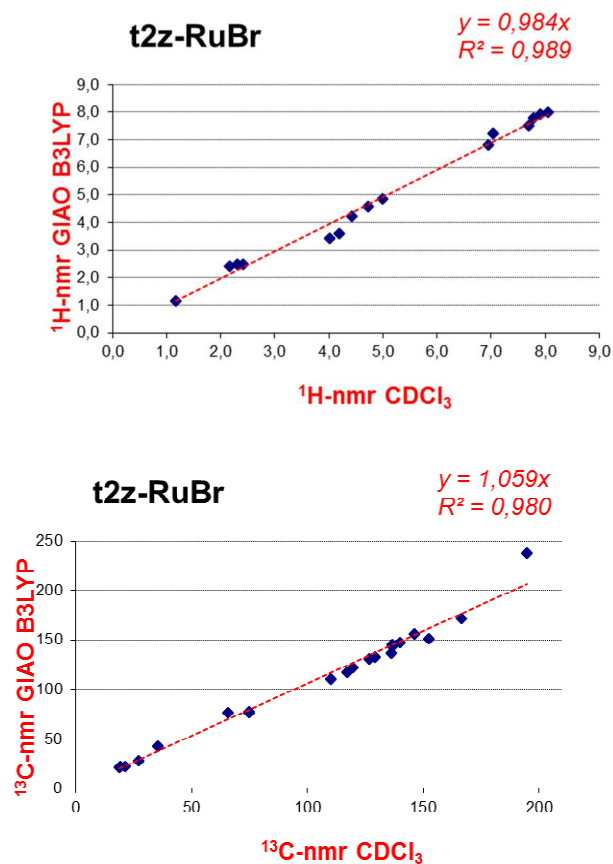
**Tabla 3.13.**  $^{13}\text{C}$  RMN desplazamientos químicos (ppm) en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K

Complejo	R	$\text{C2}_{\text{im}}$	$\text{C2}_{\text{ox}}$	$\text{C4}_{\text{ox}}$	$\text{C5}_{\text{ox}}$	$\text{C}_2\text{H}_4$	$\text{CH}^{\text{iPr}}$ ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ )	$\text{CH}_3^{\text{iPr-ex}}$ ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ )	$\text{CH}_3^{\text{iPr-in}}$
<b>t2x-RuBr</b>	iPr	196,29	164,05	71,10	72,04	62,23	30,03	19,76	15,23
<b>t2x-RuCl</b>	iPr	ND	ND	71,07	71,83	63,97	30,21	19,65	14,87
<b>t2z-RuBr</b>	tBu	194,90	166,60	74,75	74,99	65,87	35,33	26,99	--
<b>t2z-RuCl</b>	tBu	194,47	166,63	74,63	74,55	67,41	35,33	26,76	--

ND: no detectado en el experimento

Durante la mayor parte del trabajo los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro de 200 MHz, lo que unido a la similitud mostrada tanto en los desplazamientos químicos de protones y carbonos por parte de derivados clorados y bromados, no nos permitió apreciar la presencia de complejos mezcla que incorporaban Cl y Br en la misma molécula. Es por ello que gran parte de las asignaciones de carbonos se realizó mediante cálculo computacional. El método GIAO aplicado a nivel B3LYP/SDD(Ru):6-311+G(2d,p) sobre geometrías mPW1PW91/ SDD(Ru):6-31G(d) da unas predicciones razonables tanto de los desplazamientos de los protones como de los carbonos tal y como muestra la **figura 3.43** y permite explicar mas del 98% de la varianza experimental, aunque sobrestimando principalmente el desplazamiento del carbono carbénico y subestimando ligeramente los protones etilénicos.

**Figura 3.43.** Desplazamientos químicos GIAO vs. experimentales en  $\text{CDCl}_3$  a 300 K para **t2z-RuBr**



### 3. Parte experimental

#### 3.1 Método de síntesis representativo para los complejos de Ag(I)

En un matraz Schlenk se seca a 50°C y vacío sal de imidazolio (0,23 mmol) durante 1 h. Pasado este tiempo se añade Ag<sub>2</sub>O (0,12 mmol) y DCM (7,0 mL). Se protege el matraz de la luz y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La disolución resultante se filtra sobre un lecho de Celita y se elimina el disolvente a presión reducida para obtener el correspondiente carbene de plata que se usa sin más purificación.

##### **Bromuro[1-(2-piridil)-3-fenilimidazol-2-ilideno-κC]plata(b1a-Ag)**

(398 mg, 59 % Rdto)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> 200 MHz): 8,40 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 2,1 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 8,36 (d, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub> = 4,9 Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,17 (d, J<sub>4im-5im</sub> = 2,1 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,09-8,02 (m, 2H, H<sub>3py</sub>, H<sub>4py</sub>), 7,83-7,84 (m, 2H, H<sub>5py</sub>, H<sub>4Ph</sub>), 7,57-7,44 (m, 4H, H<sub>2Ph</sub>, H<sub>3Ph</sub>, H<sub>5Ph</sub>, H<sub>6Ph</sub>).

##### **Bromuro[1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilideno-κC]plata (b2a-Ag)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 K, 400 MHz): 8,54 (d, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub> = 4,8 Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,28(d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,09 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 7,92(ddd, <sup>3</sup>J<sub>3py4py</sub> = 8,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4py5py</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4py6py</sub> = 1,8 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 7,40(ddd, <sup>3</sup>J<sub>4py5py</sub> = 7,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5py6py</sub> = 4,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3py5py</sub> = 0,9 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,09(d, <sup>3</sup>J<sub>4im5im</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 6,97(s, 2H, H<sub>3,5Ph</sub>), 2,34(s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,03(s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C{H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz): 182,74 (C<sub>2im</sub>), 150,83 (C<sub>2py</sub>), 149,11 (C<sub>6py</sub>), 139,93(C<sub>4ph</sub>), 139,65 (C<sub>4py</sub>), 135,75 (C<sub>1ph</sub>), 134,71 (C<sub>2,6ph</sub>), 129,75 (C<sub>3,5ph</sub>), 124,07 (C<sub>5py</sub>), 123,30 (C<sub>4im</sub>), 120,32 (C<sub>5im</sub>), 115,68 (C<sub>3py</sub>), 21,26 (4-CH<sub>3</sub>), 17,98 (2,6-CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K, 400 MHz): 8,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub> = 4,0 Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,38 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,07 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub> = 7,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4py-6py</sub> = 1,7 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 8,02 (d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,0 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 7,76 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,54 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub> = 7,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub> = 4,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'5'</sub> = 1,2 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,06 (s, 2H, H<sub>3,5ph</sub>), 2,33 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1,92 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz): 181,82 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 150,11 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 148,67 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 139,93 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 138,71 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 135,92 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ), 134,21 ( $\text{C}_{2,6\text{ph}}$ ), 129,00 ( $\text{C}_{3,5\text{ph}}$ ), 124,53 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 124,15 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 120,29 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 115,16 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 20,61 (4-  $\text{CH}_3$ ), 17,2 (2,6-  $\text{CH}_3$ ).

**bis[1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidene- $\kappa\text{C}$ ]Plata(1+) ( $\mu$ -bromido)bromidoargentato(1-) (b2b-Ag)**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,94 (d,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}} = 8,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 8,15 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 1,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 7,99 (t,  $^3J_{4\text{py}-3\text{py}} \approx ^3J_{4\text{py}-5\text{py}} = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,74 (d,  $^3J_{5\text{py}-4\text{py}} = 7,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,06 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 1,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 6,88 (s, 2H,  $\text{H}_{3,5\text{ph}}$ ), 2,27 (s, 3H, 4-  $\text{CH}_3$ ), 2,02 (s, 6H, 2,6-  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): 186,0 (bs,  $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 151,76 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 140,94 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 139,68 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 135,82 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ), 134,84 ( $\text{C}_{2,6\text{ph}}$ ), 132,05 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 129,50 ( $\text{C}_{3,5\text{ph}}$ ), 127,86 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 123,36 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 120,16 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 119,96 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 116,36 ( $\text{C}_{\text{CN}}$ ), 21,24 (4-Me), 18,02 (2,6-Me).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 K, 400 MHz): 8,51 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 1,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 8,40 (d,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}} = 8,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 8,36 (dd,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}} = 8,3$  Hz,  $^3J_{4\text{py}-5\text{py}} = 7,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 8,10 (d,  $^3J_{5\text{py}-4\text{py}} = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,81 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 1,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 7,07 (s, 2H,  $\text{H}_{3,5\text{ph}}$ ), 2,36 (s, 3H, 4-Me), 1,85 (s, 6H, 2,6-Me).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz): 183,72 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 150,72 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 142,07 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 138,78 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 135,95 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ), 134,14 ( $\text{C}_{2,6\text{ph}}$ ), 130,40 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 129,96 ( $\text{C}_{3,5\text{ph}}$ ), 128,69 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 124,97 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 119,98 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 119,16 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 115,81 ( $\text{C}_{\text{CN}}$ ), 20,62 (4-Me), 17,10 (2,6-Me).

**Bromuro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)]piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ }plata(t2x-Ag)**

(125 mg, 92%)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,45 (bs, 1H,  $^3J_{3-4} = 8,0$  Hz,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 8,19 (d, 1H,  $^3J_{4-5} = 1,9$  Hz,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 8,16 (dd, 1H,  $^3J_{4-5} = 7,8$  Hz,  $^4J_{3-5} = 0,8$  Hz,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 8,01 (t, 1H,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 7,8$  Hz,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,08 (d, 1H,  $^3J_{4-5} = 1,9$  Hz,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 6,98 (bs, 2H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 4,64-4,46 (m,  $\text{H}_{\text{ox}}$ ), 4,32-4,12 (m,  $\text{H}_{\text{ox}}$ ), 2,34 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2,05 (s, 3H, 6-

CH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,95 (sp, 1H, CH<sub>iPr</sub>), 1,08 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3-iPr</sub>), 0,97 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3-iPr</sub>).

<sup>13</sup>C{H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 183,92, 161,28, 150,59, 146,04, 140,26, 139,94, 135,51, 134,59, 129,71, 124,20, 123,25, 120,88, 117,89, 73,24, 71,19, 32,99, 21,31, 19,30, 18,41, 18,10

(Se ha podido intuir C<sub>6py</sub> a 146 con LD=15)

[NHC<sub>2</sub>-Ag]<sup>+</sup>: 857,3337; calc. para C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>AgN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 857,3258. [M-Ag-Br]: 375,2428; calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O: 375,2179

**Cloruro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-κC}plata (t2x-AgCl)**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,43 (bd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 7,7 Hz, H<sub>3py</sub>), 8,22 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = 1,9 Hz, H<sub>5im</sub>), 8,15 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = 7,5 Hz, H<sub>5py</sub>), 8,01 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> ≈ <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = 7,8 Hz, H<sub>4py</sub>), 7,08 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = 1,9 Hz, H<sub>4im</sub>), 6,97 (bs, 2H, H<sub>3ph</sub> y H<sub>5ph</sub>), 4,60-4,45 (m, 1H<sub>ox</sub>), 4,30-4,10 (m, 2H<sub>ox</sub>), 2,34 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,02 (bs, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 1,93 (sp, 1H, CH<sub>iPr</sub>), 1,07 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3-iPr</sub>), 0,96 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3-iPr</sub>).

<sup>13</sup>C{H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 150,59, 146,38, 140,29, 139,98, 135,51, 134,56, 129,71, 124,24, 123,34, 121,00, 117,85, 73,21, 71,17, 32,96, 21,28, 19,26, 18,40, 18,03.

No se detectan C<sub>2im</sub>, C<sub>2ox</sub>

**Bromuro{1-[6-((3aS,8bR)-3a,8b-dihidro-4H-indeno[3,2-d][1,3]oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-κC}plata(t2y-Ag)**

(205 mg, 61%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 8,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>5py-4py</sub> = 8,0 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 8,18 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub>, H<sub>3py</sub>), 7,97 (t, t, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> ≈ <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = 7,8 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 7,60 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H, H<sub>3Ind</sub>), 7,30-7,28 (m, 2H, H<sub>2Ind</sub> y H<sub>5Ind</sub>), 7,26-7,21 (m, 1H, H<sub>4Ind</sub>), 7,06 (t, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 6,96 (s, 2H, H<sub>3-5Ph</sub>), 5,85 (d, <sup>3</sup>J<sub>4ox-5ox</sub> = 8,0 Hz, 1H, H<sub>4ox</sub>), 5,64 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5ox-4ox</sub> = 8,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5ox-CH2-ind</sub> = 6,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5ox-CH2-ind'</sub> = 2,4 Hz, 1H, H<sub>5ox</sub>), 3,63-3,40 (m, 2H, H<sub>CH2-Ind</sub>), 2,33 (s, 3H 4-CH<sub>3</sub>), 2,02 (s, 6H, 6-CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 162,1, 157,5, 150,6, 146,3, 141,3, 140,2, 139,9, 139,8, 135,53, 134,6, 129,7, 128,9, 127,7, 125,8, 125,5, 124,3, 124,0, 123,3, 120,9, 118,0, 84,4, 77,4, 39,9, 21,3, 18,1 (bs, 2C)

No se detecta  $\text{C}_{2\text{im}}$

$[\text{NHC}_2\text{-Ag}]^+$ : 949,3; calc. para  $\text{C}_{54}\text{H}_{48}\text{AgN}_8\text{O}_2$ : 949,2945.  $[\text{M-Ag-Br}]^+$ : 421,2; calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$ : 421,2023

**Bromuro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]plata (t2z-Ag)}**

(171 mg, 93%)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,52 (d,  $^3J_{3-4} = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 8,19-8,13 (m, 2H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,96 (t,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,07 (s, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 6,93 (d,  $J = 3,8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 4,43 (dd,  $^2J_{5\text{ox}-5\text{ox}} = 9,9$ ,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 4,31 (t,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,4$  Hz,  $\text{H}_{4\text{ox}}$ ), 4,17-4,08 (dd, 1H,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,4$  Hz,  $^2J_{5\text{ox}-5\text{ox}} = 9,9$  Hz,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 2,29 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2,02 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1,97 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 0,97 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-tBu}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,2, 150,4, 146,0, 140,0, 139,4, 135,5, 134,5, 129,4, 123,8, 123,2, 120,5, 117,8, 76,4, 69,7, 34,2, 26,1, 21,1, 18,0, 17,8

No se aprecia  $\text{C}_{2\text{im}}$

$[\text{NHC}_2\text{-Ag}]^+$ : 885,4; calc. para  $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{AgN}_8\text{O}_2$ : 885,3571.  $[\text{M-Ag-Br}]^+$ : 389,2; calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ : 389,2336

**Cloruro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]plata (t2z-Ag-Cl)}**

(289 mg, 70%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,44 (d,  $^3J_{3-4} = 6,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 8,22 (m, 2H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 8,02 (t,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 7,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,31 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 6,98 (s, 2H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 4,47 (dd,  $^2J_{5\text{ox}-5\text{ox}} = 9,9$  Hz,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 4,33 ( $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,2$  Hz,  $\text{H}_{4\text{ox}}$ ), 4,23-4,10 (m, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 2,35 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2,02 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2,00 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 0,97 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-tBu}$ ).



$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,4, 150,5, 146,4, 140,2, 139,9, 135,6, 134,6, 130,0, 124,3, 123,3, 120,9, 117,9, 76,7, 69,7, 34,2, 26,1, 21,3, 18,0 (bs)

No se detecta  $\text{C}_{2\text{im}}$

$[\text{NHC}_2\text{-Ag}]^+$ : 885,4; calc. para  $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{AgN}_8\text{O}_2$ : 885,3571.  $[\text{M-Ag-Br}]^+$ : 389,2; calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ : 389,2336

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 92,9 \pm 7,0$  (THF,  $c=0,5$ )

**Bromuro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-metilimidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ }plata (t3x-Ag)**

(173 mg, 76%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,25 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 1H, ), 8,13 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,94 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 4,67-4,45 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,02 (dd,  $J = 21,5, 6,7$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,5, 150,7, 146,4, 140,1, 124,0, 122,8, 120,8, 117,8, 73,2, 71,1, 39,9, 32,9, 19,2, 18,4.

**Bromuro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-metilimidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ }plata (t3z-Ag)**

(180,5 mg, 77%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,27 (dd,  $J = 8,0, 0,9$  Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J = 7,7, 0,9$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,13 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 4,44 (dd,  $^2J_{5\text{ox}-5\text{ox}} = 10,3$  Hz,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 4,30 (t,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{ox}}$ ), 4,11 (dd,  $^2J_{5\text{ox}-5\text{ox}} = 10,3$  Hz,  $^3J_{4\text{ox}-5\text{ox}} = 8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 4,00 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ), 0,99 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{-tBu}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 161,4, 150,6, 146,5, 140,1, 124,0, 122,8, 120,8, 117,7, 76,7, 69,7, 39,8, 34,2, 26,1.

No se detecta  $\text{C}_{2\text{im}}$

**Cloruro{1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-3-(bencil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ }plata (t5x-Ag-Cl)**

(308 mg, 100%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,28 (dd,  $J=7,9$  Hz,  $J'=0,8$  Hz, 1H), 8,15 (dd,  $J=7,7$  Hz  $J'=0,9$ , 1H), 8,02 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,38 (m, 3 H), 7,34 (m, 2H), 7,11 (d,  $J=2,0$  Hz), 5,45 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,08 (d,  $J=6,7$ , 6H), 0,97 (d,  $J=6,7$ , 6H).

### 3.2. Método de síntesis representativo para los complejos de Ru(II)-(NHC) bidentados

En un matraz Schlenk se seca a  $50^\circ\text{C}$  y vacío sal de imidazolio (0,50 mmol) durante 1 h. Pasado este tiempo se añade  $\text{Ag}_2\text{O}$  (58mg, 0,25 mmol) y DCM (14 mL). Se protege el matraz de la luz y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La disolución resultante se filtra sobre un lecho de Celita y se elimina el disolvente a presión reducida para obtener el correspondiente carbeno de plata que se usa sin más purificación.

Dicho carbeno de plata se disuelve en la menor cantidad posible de diclorometano y se transfiere a un matraz Schlenk donde se elimina el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se añade  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (153 mg, 0,25 mmol),  $\text{KPF}_6$  (92 mg, 0,50 mmol) y THF (10 mL) y la suspensión resultante se agita a  $70^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción y la suspensión se filtra a través de lecho de Celite para eliminar restos de sales de plata. Se toma el filtrado y se evaporan los volátiles a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna flash o bien mediante difusión lenta de hexano en una disolución saturada del correspondiente complejo en diclorometano.

#### Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil- $\kappa\text{N}$ )-3-fenilimidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]Rutenio(1+)(b1a-RuX)

**b1a-Br** (301 mg, 1,00 mmol);  $\text{Ag}_2\text{O}$  (116 mg, 0,5 mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (306 mg, 0,5 mmol);  $\text{KPF}_6$  (184 mg, 1mmol). **b1a-RuX** (501 mg, 79%)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 9,17 (d,  $J_{6\text{py}-5\text{py}}=5,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{py}}$ ), 8,04 (d,  $J_{3\text{py}-4\text{py}}=8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 7,98 (d,  $J_{4\text{im}-5\text{im}}=1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 7,89-7,76 (m, 3H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ,  $\text{H}_{4\text{Ph}}$ ), 7,72-7,61 (m, 3H,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ,  $\text{H}_{2,6-\text{Ph}}$ ), 7,50-7,39 (m, 2H,  $\text{H}_{3,5-\text{Ph}}$ ), 5,68 (d,

$^3J_{2cy-3cy}=4,8$  Hz, 1H,  $H_{2cy}$ ), 5,50 (d,  $^3J_{3cy-2cy}=4,8$  Hz, 1H,  $H_{3cy}$ ), 5,17 (d,  $^3J_{6cy-5cy} = 4,8$  Hz,  $H_{6cy}$ ), 4,64 (d,  $^3J_{5cy-6cy}=4,8$  Hz, 1H,  $H_{5cy}$ ), 2,39-2,25 (m, 1H,  $CH_{cy}$ ), 2,10 (s, 3H,  $Me_{cy}$ ), 0,92 (d,  $^3J = 7,0$  Hz,  $CH_3-iPr_{ax}$ ) 0,87 (d,  $^3J = 7,0$  Hz,  $CH_3-iPr_{eq}$ )

$^{13}C\{H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 K, 100,6 MHz): 184,4 ( $C_{2im}$ ), 155,6( $C_{6py}$ ); 151,0 ( $C_{2py}$ ), 141,4( $C_{4py}$ ), 138,9 ( $C_{2,6ph}$ ), 130,2 ( $C_{1ph}$ ), 129,9 ( $C_{3,5ph}$ ), 126,2 ( $C_{4Ph}$ ), 125,46 ( $C_{5py}$ ), 123,92 ( $C_{4im}$ ), 117,0 ( $C_{5im}$ ), 112,6 ( $C_{3py}$ ), 108,2 ( $C_{1cy}$ ), 107,5 ( $C_{4cy}$ ), 91,8 ( $C_{3cy}$ ), 88,4 ( $C_{2cy}$ ), 87,1 ( $C_{5cy}$ ), 83,0 ( $C_{6cy}$ ), 31,2 ( $CH_{iPr}$ ), 22,6 ( $CH_3-iPr_{ax}$ ), 21,9 ( $CH_3-iPr_{eq}$ ), 19,4 ( $CH_{3cy}$ ).

$[M-PF_6]^+$ : 492,0 (79,3 % **b1a-RuCl**; calc. para  $C_{24}H_{25}ClN_3Ru$ : 492,0787) y 538,0 (20,7% **b1a-RuBr**; calc. para  $C_{24}H_{25}BrN_3Ru$ : 538,0253)

**Cloruro de cloruro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil- $\kappa N$ )-3-fenilimidazol-2-ilideno- $\kappa C$ ]rutenio(1+) (b1a-RuCl)**

**b1a-Cl** (130 mg, 0,5 mmol),  $Ag_2O$  (59 mg, 0,25 mmol);  $[RuCl_2(p-cimeno)]_2$  (153 mg, 0,25 mmol),  $KPF_6$  (92 mg, 0,5 mmol). Purificación columna ( $SiO_2$ , DCM/acetona 4:1)

**b1a-RuCl** (108 mg, 13%).

$^1H$  RMN( $CDCl_3$ , 200 MHz): 9,17 (d,  $J_{6py-5py}=5,1$  Hz, 1H,  $H_{6py}$ ), 8,04 (d,  $J_{3py-4py} = 8,0$  Hz, 1H,  $H_{3py}$ ), 7,98 (d,  $J_{4im-5im} = 1,3$  Hz, 1H,  $H_{5im}$ ), 7,89-7,76 (m, 3H,  $H_{4py}$ ,  $H_{4im}$ ,  $H_{4Ph}$ ), 7,72-7,61 (m, 3H,  $H_{5py}$ ,  $H_{2,6-Ph}$ ), 7,50-7,39 (m, 2H,  $H_{3,5-Ph}$ ), 5,68 (d,  $^3J_{2cy-3cy}=4,8$  Hz, 1H,  $H_{2cy}$ ), 5,50 (d,  $^3J_{3cy-2cy}=4,8$  Hz, 1H,  $H_{3cy}$ ), 5,17 (d,  $^3J_{6cy-5cy} = 4,8$  Hz,  $H_{6cy}$ ), 4,64 (d,  $^3J_{5cy-6cy}=4,8$  Hz, 1H,  $H_{5cy}$ ), 2,39-2,25 (m, 1H,  $CH_{cy}$ ), 2,10 (s, 3H,  $Me_{cy}$ ), 0,92 (d,  $^3J = 7,0$  Hz,  $CH_3-iPr$ ) 0,87 (d,  $^3J = 7,0$  Hz,  $CH_3-iPr$ )

$^{13}C\{H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 K, 100,6 MHz): 184,4 ( $C_{2im}$ ), 155,6( $C_{6py}$ ); 151,0 ( $C_{2py}$ ), 141,4( $C_{4py}$ ), 138,9 ( $C_{2,6ph}$ ), 130,2 ( $C_{1ph}$ ), 129,9 ( $C_{3,5ph}$ ), 126,2 ( $C_{4Ph}$ ), 125,46 ( $C_{5py}$ ), 123,92 ( $C_{4im}$ ), 117,0 ( $C_{5im}$ ), 112,6 ( $C_{3py}$ ), 108,2 ( $C_{1cy}$ ), 107,5 ( $C_{4cy}$ ), 91,8 ( $C_{3cy}$ ), 88,4 ( $C_{2cy}$ ), 87,1 ( $C_{5cy}$ ), 83,0 ( $C_{6cy}$ ), 31,2 ( $CH_{iPr}$ ), 22,6 ( $CH_3-iPr_{ax}$ ), 21,9 ( $CH_3-iPr_{eq}$ ), 19,4 ( $CH_{3cy}$ ).

$[M-PF_6]^+$ : 492,0447; calc. para  $C_{24}H_{25}ClN_3Ru$ : 492,0787

**Hexafluorurofosfato(1-) debromuro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil- $\kappa$ N)-3-fenilimidazol-2-ilideno- $\kappa$ C]rutenio(1+)(b1a-RuBr)**

**b1a-Br** (301 mg, 1 mmol), Ag<sub>2</sub>O (116 mg, 0,5 mmol); [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (400 mg, 0,5 mmol); KPF<sub>6</sub> (184 mg, 1mmol).

**b1a-RuBr** (599 mg, 75%)

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): 9,26 (d, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub> = 5,7Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 2,1 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4py-3py</sub> = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub> = 7,3 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 8,09 (d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,1Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,02-7,91 (m, 2H, H<sub>5py</sub>, H<sub>Ph</sub>), 7,89 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 2,1 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,75-7,69 (m, 3H, H<sub>2,6Ph</sub>, H<sub>Ph</sub>), 7,56-7,48 (bs, 1H, H<sub>4Ph</sub>), 5,82 (d, <sup>3</sup>J<sub>2cy-3cy</sub> = 6,2 Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 5,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>3cy-2cy</sub> = 6,2 Hz, 1H, H<sub>3cy</sub>), 5,20 (d, <sup>3</sup>J<sub>6cy-5cy</sub> = 6,1 Hz, 1H, H<sub>6cy</sub>), 4,72 (d, <sup>3</sup>J<sub>5cy-6cy</sub> = 6,1 Hz, H<sub>5cy</sub> 1H), 2,46-2,32 (m, 1H, CH<sub>iPr</sub>), 2,23 (s, 3H, 2-CH<sub>3-cy</sub>), 0,92 (d, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3-iPr</sub>), 0,88 (d, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3-iPr</sub>).

<sup>13</sup>C{H} RMN(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 184,0 (C<sub>2im</sub>), 156,1(C<sub>6py</sub>), 150,9(C<sub>2py</sub>), 141,3(C<sub>4py</sub>), 138,9 (C<sub>2,6ph</sub>), 130,3(C<sub>1ph</sub>), 129,9 (C<sub>3,5ph</sub>), 126,3,(C<sub>4Ph</sub>), 125,6 (C<sub>5py</sub>), 123,79 (C<sub>4im</sub>), 117,0 (C<sub>5im</sub>), 112,6(C<sub>3py</sub>), 108,4 (C<sub>1cy</sub>), 107,6(C<sub>4cy</sub>), 91,8(C<sub>2cy</sub>), 88,46(C<sub>cy</sub>), 31,3(CH<sub>iPr</sub>), 22,7(CH<sub>3-iPr</sub>), 21,8(CH<sub>3-iPr</sub>), 19,7 (CH<sub>3-cy</sub>).

[M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 537,9915; calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>3</sub>Ru: 538,0253

**Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(6-cianopiridin-2-il- $\kappa$ N)-3-fenilimidazol-2-ilideno- $\kappa$ C]rutenio(1+)(b1b-RuX)**

**b1b-Br** (164mg, 0,5 mmol), Ag<sub>2</sub>O (59 mg, 0,25 mmol); [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (153 mg, 0,25 mmol), KPF<sub>6</sub> (92 mg, 0,5 mmol).

**b1b-RuX** (67 mg, 19%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,29-8,19 (m, 2H), 8,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 2,4 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,54 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 2,4 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 6,00 (d, <sup>3</sup>J<sub>2cy-3cy</sub> = 5,5 Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 5,66 (d, <sup>3</sup>J<sub>2-3</sub> = 5,0 Hz, 1H, H<sub>3cy</sub>), 5,38 (d, <sup>3</sup>J<sub>6cy-5cy</sub> = 6,1 Hz, 1H, H<sub>6cy</sub>), 4,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>5cy-6cy</sub> = 6,0 Hz, 1H, H<sub>5cy</sub>), 2,47-2,35 (m, 1H, CH<sub>iPr</sub>), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3cy</sub>), 0,95 (d, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3iPr</sub>), 0,87 (d, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3iPr</sub>).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 185,0 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 153,1, 142,5, 138,6, 136,8, 130,5, 130,3, 130,2, 126,3, 126,2, 117,9, 116,93, 116,4, 95,6, 88,6, 87,9, 83,5, 31,2, 22,4, 22,1, 18,3

\*Aparecen varias señales anchas de  $^{13}\text{C}$ . Al no disponer de correlación, no podemos asignar las señales correctamente.

$[\text{M}-\text{PF}_6]^+$ : 517,0924 m/z (84,7% **b1b-RuCl**; calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{Ru}$ : 517,0730) y 563,0392(15,3 % **b1b-RuBr**; calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{Ru}$ : 563,0205).

**Hexafluorurofosfato(1-)-debromido( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil- $\kappa\text{N}$ )-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]rutenio(1+)(b2a-RuBr)**

**b2a-Br** (150mg, 0,4 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (47 mg, 0,2 mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (150 mg, 0,2 mmol);  $\text{KPF}_6$  (75 mg, 0,4 mmol).

**b2a-RuBr** (110 mg, 40%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400,1 MHz): 9,37 (d,  $^3\text{J}_{6\text{py-5py}} = 5,5$ , 1H,  $\text{H}_{6\text{py}}$ ), 8,71 (d,  $^3\text{J}_{5\text{im-4im}} = 2,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 8,30 (ddd,  $^3\text{J}_{4\text{py-3py}} = 8,6$ ,  $^3\text{J}_{4\text{py-5py}} = 6,0$ ,  $^4\text{J}_{6\text{py-4py}} = 1,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 8,26 (ddd,  $^3\text{J}_{3\text{py-4py}} = 8,5$ ,  $\text{J}_{3\text{py-5py}} = 1,6$ ,  $\text{J}_{3\text{py-6py}} = 0,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 7,91 (d,  $^3\text{J}_{4\text{im-5im}} = 2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 7,58 (ddd,  $\text{J}_{5\text{py-4py}} = 7,3$ ,  $^3\text{J}_{5\text{py-6py}} = 5,8$ ,  $^3\text{J}_{5\text{py-6py}'} = 1,8$  Hz,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,30 (br s, 1H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$ ), 7,25 (br s, 1H,  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 6,29 (br s, 1H,  $\text{H}_{2\text{cy}}$ ), 5,95 (d,  $^3\text{J}_{3\text{cy-2cy}} = 6,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 5,37 (d,  $^3\text{J}_{6\text{cy-5cy}} = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{cy}}$ ), 4,29 (br s, 1H,  $\text{H}_{5\text{cy}}$ ), 2,43 (s, 3 H, 4- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,32 (m, 1 H  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 2,18 (s, 6 H, 2- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,17 (s, 3 H, 6- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 1,88 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-cy}$ ), 0,98 (d,  $^3\text{J} = 6,9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ), 0,61 (d,  $^3\text{J} = 6,9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100,6 MHz): 183,94 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 156,19 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 151,47 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 141,60 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 140,13 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 135,95 y 135,79 ( $\text{C}_{6\text{ph}}$  y  $\text{C}_{2\text{ph}}$ ) y 134,75 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ), 129,43 ( $\text{C}_{5\text{ph}}$ ), 128,95 ( $\text{C}_{3\text{ph}}$ ), 126,54 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 123,34 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 117,69 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 112,66 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 104,18 ( $\text{C}_{1\text{cy}}$ ), 101,42 no se ve bien (ruido), 98,59 ( $\text{C}_{4\text{cy}}$ ), 95,8 no se ve bien ( $\text{C}_{2\text{cy}}$ ) 84,6 no se ve bien ( $\text{C}_{5\text{cy}}$ ), 81,8 no se ve bien ( $\text{C}_{6\text{cy}}$ ), 29,90 ( $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 23,26 ( $\text{CH}_{3\text{iPrax}}$ ), 20,71 (4-Me), 19,55 ( $\text{CH}_{3\text{iPrax}}$ ), 18,75 y 18,67 ( $\text{Me}_{\text{cy}}$  y 6- $\text{CH}_3\text{ph}$ ), 17,32 (2- $\text{CH}_3\text{ph}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 K, 100,6 MHz): 184,64 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 156,19 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 151,56 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 141,56 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 141,31 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 137,02 ( $\text{C}_{6\text{ph}}$ ), 135,65 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ) y 134,85 ( $\text{C}_{2\text{ph}}$ ),

130,26 (C<sub>5ph</sub>), 129,43 (C<sub>3ph</sub>), 125,87 (C<sub>4im</sub>), 124,11 (C<sub>5py</sub>), 117,60 (C<sub>5im</sub>), 112,85 (C<sub>3py</sub>), 106,01 (C<sub>1cy</sub>), 100,15 (C<sub>4cy</sub>), 95,22 (C<sub>3cy</sub>), 94,03 (C<sub>2cy</sub>), 85,57 (C<sub>5cy</sub>), 83,03 (C<sub>6cy</sub>), 31,05 y 30,81 (CH iPr y acetona), 23,57 (CH<sub>3iPr ax</sub>), 21,35 (4-Me), 20,84 (CH<sub>3 iPr eq</sub>), 19,47 y 19,45 (Me<sub>cy</sub> y 6-CH<sub>3ph</sub>), 18,07 (2-CH<sub>3ph</sub>).

[M-PF<sub>6</sub>]: 580,0766; calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>Ru: 580,0722

**Hexafluorurofosfato(1-)de cloruro(η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil-κN)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-κC]rutenio(1+)(b2a-RuCl)**

**b2a-Br** (200 mg, 0,58mmol), Ag<sub>2</sub>O (69 mg, 0,29 mmol); [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (177 mg, 0,29 mmol); KPF<sub>6</sub> (92 mg, 0,5 mmol).

**b2a-RuCl** (375 mg, 55%)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400,1 MHz): 9,39 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub> = 5,9, <sup>4</sup>J<sub>6py-4py</sub>=0,8 Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,71 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub>= 2,3 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,32 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4py-3py</sub>= 8,6, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub>= 6,0, <sup>4</sup>J<sub>4py-6py</sub> = 1,4 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 8,28 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3'-4'</sub>= 8,5, <sup>4</sup>J<sub>3py-5py</sub>=1,6, <sup>5</sup>J<sub>3py-6py</sub> =0,6 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 7,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub>= 2,3 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,58 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5py-5py</sub>=7,3, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub>=5,8, <sup>4</sup>J<sub>py-3py</sub> =1,6 Hz, H<sub>5py</sub>), 7,30 (br s,1H, H<sub>3ph</sub>), 7,25(br s,1H, H<sub>5ph</sub>), 6,34 (br s,1H, H<sub>2cy</sub>), 5,91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3cy-2cy</sub> = 6,4, <sup>4</sup>J<sub>3cy-5cy</sub>= 0,6 Hz,1H, H<sub>3cy</sub>), 5,30 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6cy-5cy</sub> = 5,4, <sup>4</sup>J<sub>2-6</sub> =0,8 Hz, 1H, H<sub>6cy</sub>), 4,25(br s,1H, H<sub>5cy</sub>), 2,43 (s, 2,75H, 4-CH<sub>3-ph</sub>), 2,25 (m, 1,23H CH iPr), 2,20 (s, 2,59H, 2-CH<sub>3-ph</sub>), 2,11 (s, 2,63H, 6-CH<sub>3-ph</sub>), 1,79 (s, 2,75H, CH<sub>3-cy</sub>), 0,96 (d, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 2,75H, CH<sub>3-iPr</sub>), 0,62 (d, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 2,75H, CH<sub>3-iPr</sub>).

<sup>13</sup>C{H} RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): 184,9 (C<sub>2im</sub>), 156,3(C<sub>6py</sub>), 151,3 (C<sub>2py</sub>), 142,2 (C<sub>4py</sub>), 140,6 (C<sub>4ph</sub>), 136,5 (C<sub>6ph</sub>), 135,3 (C<sub>1ph</sub>), 134,9 (C<sub>2ph</sub>), 129,9 (C<sub>5ph</sub>), 128,5 (C<sub>3ph</sub>), 126,8 (C<sub>4im</sub>), 123,9 (C<sub>5py</sub>), 118,2 (C<sub>5im</sub>), 113,2 (C<sub>3py</sub>), 103,6 (C<sub>1cy</sub>), 100,5 (C<sub>4cy</sub>), 30,4 (CH iPr), 23,8 (CH<sub>3 iPr ax</sub>), 21,2 (4-Me), 20,2(CH<sub>3iPr eq</sub>), 18,6 (CH<sub>3cy</sub> y 6-CH<sub>3</sub>), 17,8 (2-CH<sub>3</sub>)

\*no se aprecian el resto de señales correspondientes al anillo de cimeno

<sup>1</sup>H RMN (0,05 M CDCl<sub>3</sub>, 400,1 MHz, 300 K): 9,16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub>= 5,7, <sup>4</sup>J<sub>6py-4py</sub>= 0,9 Hz, H<sub>6py</sub>), 8,05 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub>= 1,7 Hz, H<sub>5im</sub>), 8,03 (ddd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4py-6py</sub> = 1,5, <sup>3</sup>J<sub>4py-3py</sub>= 8,1, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub>= 7,6 Hz, H<sub>4py</sub>), 7,83(d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub>= 8,1 Hz, H<sub>3py</sub>), 7,44 (ddd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>5py-3py</sub>'= 1,2, <sup>3</sup>J<sub>5py-4py</sub>= 7,6, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub>= 5,8 Hz, H<sub>5py</sub>), 7,21 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub>=

2,2 Hz, H<sub>4im</sub>), 7,21 (br s, 1H, H<sub>3ph</sub>), 7,16 (br s, 1H, H<sub>5ph</sub>), 5,91 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2cy-3cy</sub> = 6,5 Hz, H<sub>2cy</sub>), 5,71 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3cy-2cy</sub> = 6,5, <sup>4</sup>J<sub>3cy-5cy</sub> = 0,7, H<sub>3cy</sub>), 5,22 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6cy-5cy</sub> = 5,6 Hz, H<sub>6cy</sub>), 4,37 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5cy-6cy</sub> = 5,4 Hz, H<sub>5cy</sub>), 2,47 (s, 3H, 4-CH<sub>3-ph</sub>), 2,34 (st, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, CH<sub>iPr</sub>), 2,25 (s, 3H, 2-CH<sub>3-ph</sub>), 2,21 (s, 3H, 6-CH<sub>3-ph</sub>), 1,91 (s, 3H, CH<sub>3-cy</sub>), 1,00 (d, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, 3H, CH<sub>3-iPr</sub>), 0,77 (d, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, 3H, CH<sub>3-iPr</sub>).

<sup>13</sup>C{H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100,61 MHz, 300 K): 185,04 (C<sub>2im</sub>), 155,73 (C<sub>6py</sub>); 151,58 (C<sub>2py</sub>), 141,68 (C<sub>4py</sub>), 141,33 (C<sub>4ph</sub>), 137,14 (C<sub>6ph</sub>), 135,51 (C<sub>1ph</sub>), 134,95 (C<sub>2ph</sub>), 130,24 (C<sub>5ph</sub>), 129,46 (C<sub>3ph</sub>), 125,67 (C<sub>4im</sub>), 124,24 (C<sub>5py</sub>), 117,60 (C<sub>5im</sub>), 112,90 (C<sub>3py</sub>), 105,20 (C<sub>1cy</sub>), 101,66 (C<sub>4cy</sub>), 94,70 (C<sub>3cy</sub>), 94,24 (C<sub>2cy</sub>), 84,91 (C<sub>5cy</sub>), 83,40 (C<sub>6cy</sub>), 30,85 (CH<sub>iPr</sub>), 23,58 (CH<sub>3-iPr ax</sub>), 21,38 (4-CH<sub>3</sub>), 21,07 (CH<sub>3-iPr eq</sub>), 18,86 y 18,78 (CH<sub>3cy</sub> y 6-CH<sub>3</sub>), 18,08 (2-CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz): 9,12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub> = 5,8, <sup>4</sup>J<sub>6py-4py</sub> = 0,9 Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,13 (td, <sup>3</sup>J<sub>4py-3py</sub> = 8,3, <sup>4</sup>J<sub>6py-4py</sub> = 1,5 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 7,99 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 2,3 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 7,80 (d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 7,49 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>5py-3py</sub> = 1,1, <sup>3</sup>J<sub>5py-4py</sub> = 7,3, <sup>3</sup>J<sub>5py-6py</sub> = 5,8 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,29 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 2,2 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,24 (s, 1H, H<sub>3ph</sub>), 7,20 (s, 1H, H<sub>5ph</sub>), 5,87 (d, <sup>3</sup>J<sub>2cy-3cy</sub> = 6,6 Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 5,73 (d, <sup>3</sup>J<sub>3cy-2cy</sub> = 6,6 Hz, 1H, H<sub>3cy</sub>), 5,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>6cy-5cy</sub> = 5,7 Hz, 1H, H<sub>6cy</sub>), 4,30 (d, <sup>3</sup>J<sub>5cy-6cy</sub> = 5,5 Hz, 1H, H<sub>5cy</sub>), 2,47 (s, 3H, 4-CH<sub>3-ph</sub>), 2,32 (dt, <sup>3</sup>J = 13,8, 6,9 Hz, 1H, CH<sub>iPr</sub>), 2,25 (s, 3H, 2-CH<sub>3-ph</sub>), 2,19 (s, 3H, 6-CH<sub>3-ph</sub>), 1,90 (s, 3H, CH<sub>3cy</sub>), 1,03 (d, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3-iPr ax</sub>), 0,75 (d, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3-iPr eq</sub>).

[M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 534,1; calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>Ru: 534,1248

**Cloruro de cloruro(η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil-κN)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-κC]rutenio(1+)(b2a-RuX-Cl)**

**b2a-Br** (200 mg, 0,58 mmol), Ag<sub>2</sub>O (69 mg, 0,29 mmol); [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (177 mg, 0,29 mmol).

**b2a-RuCl-Cl** (297 mg, 84 %)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400,1 MHz.): 9,59 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 2,2 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 9,37 (d, <sup>3</sup>J<sub>6py-5py</sub> = 5,6, 1H, H<sub>6py</sub>), 9,05 (d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,0 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,09 (t, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub> = 7,9, 1H, H<sub>4py</sub>), 7,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>5py-4py</sub> = 7,9, <sup>4</sup>J<sub>5py-3py</sub> = 8,0 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,19-7,16 (m, 2H, H<sub>3ph</sub>

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300K): 7,15 (br s, 1H,  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 6,23 (d, 1H,  $^3J_{2\text{cy}-3\text{cy}}=6,0$  Hz,  $\text{H}_{2\text{cy}}$ ), 5,80 (d, 1H,  $^3J_{3\text{cy}-2\text{cy}}=6,4$  Hz,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 5,13 (d, 1H,  $^3J_{6\text{cy}-5\text{cy}}=5,7$  Hz,  $\text{H}_{6\text{cy}}$ ), 4,30 (br d, 1H,  $\text{H}_{5\text{cy}}$ ), 2,45 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,37 (m, 1,87, 1H,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 2,21 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,19 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 1,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-cy}$ ), 1,02 (d,  $^3J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ), 0,69 (d,  $^3J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz, 300K): 183,60 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 155,49 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 152,23 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 142,03 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 141,10 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 137,35 ( $\text{C}_{6\text{ph}}$ ), 135,30 y 135,12 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$  y  $\text{C}_{2\text{ph}}$ ), 130,23 ( $\text{C}_{5\text{ph}}$ ), 129,23 ( $\text{C}_{3\text{ph}}$ ), 125,40 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 123,88 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 120,60 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 115,24 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 104,31 ( $\text{C}_{1\text{cy}}$ ), 101,11 ( $\text{C}_{4\text{cy}}$ ), 95,80 ( $\text{C}_{3\text{cy}}$ ), 95,5 (hombro  $\text{C}_{2\text{cy}}$ ), 84,21 ( $\text{C}_{5\text{cy}}$ ), 81,93 ( $\text{C}_{6\text{cy}}$ ), 30,79 ( $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 23,90 ( $\text{CH}_3\text{-iPrax}$ ), 21,37 (4- $\text{CH}_3$ ), 20,92 ( $\text{CH}_3\text{-iPreq}$ ), 18,85 y 18,83 ( $\text{CH}_3\text{-cy}$  y 6- $\text{CH}_3$ ), 18,17 (2- $\text{CH}_3$ ).

$[\text{M-PF}_6]^+$ : 534,1 m/z (1,8% de Bromuro)

**Hexafluorurofosfato(1 $^-$ ) de bromido( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno- $\kappa\text{N}$ )[1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]rutenio(1+)(b2b-RuBr)**

#### Rotámero I

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400,1 MHz): 8,81 (d,  $^3J_{5\text{im}-4\text{im}}=2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 8,61 (d,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}}=8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 8,52 (t,  $^3J_{4\text{py}-5\text{py}}=7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 8,40 (d,  $^3J_{5\text{py}-4\text{py}}=7,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 8,02 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}}=2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 7,32 (s, 1H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$ ), 7,26 (s, 1H,  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 6,85-6,75 (d,  $^3J_{2\text{cy}-3\text{cy}}=6,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{cy}}$ ), 6,20-6,10 (d,  $^3J_{3\text{cy}-2\text{cy}}=6,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 5,34 (d,  $^3J_{6\text{cy}-5\text{cy}}=5,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{cy}}$ ), 3,65 (d,  $^3J_{5\text{cy}-6\text{cy}}=5,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{cy}}$ ), 2,43 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,32 (b, 1H,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 2,26 (s, 2H, 2- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,16 (s, 2H, 6- $\text{CH}_3\text{-ph}$ ), 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{cy}$ ), 0,87 (d,  $^3J=6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-iPr-ax}$ ), 0,70 (d,  $^3J=6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-iPr-eq}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100,6 MHz): 184,3 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 153,0 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 142,6 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 140,8 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 136,7 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 135,8 ( $\text{C}_{6\text{ph}}$ ), 135,4 ( $\text{C}_{2\text{ph}}$ ), 134,3 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ), 131,1 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 129,5 ( $\text{C}_{5\text{ph}}$ ), 129,3 ( $\text{C}_{3\text{ph}}$ ), 127,9 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 118,5 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 117,2 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 116,5 (CN), 106,6 ( $\text{C}_{4\text{cy}}$ ), 103,2 ( $\text{C}_{1\text{cy}}$ ), 100,9 ( $\text{C}_{2\text{cy}}$ ), 97,0 ( $\text{C}_{3\text{cy}}$ ), 83,9 ( $\text{C}_{6\text{cy}}$ ), 77,6 ( $\text{C}_{5\text{cy}}$ ), 30,6 (CH).



iPr), 22,7 (CH<sub>3</sub>-iPr), 21,3 (CH<sub>3</sub>'-iPr), 20,7 (4-CH<sub>3</sub>-ph), 20,0(CH<sub>3</sub>-cy), 18,9(6-CH<sub>3</sub>-ph), 17,7 (2-CH<sub>3</sub>-ph).

### Rotámero II

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,81 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 2,2 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,61 (d, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,3 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,52 (t, <sup>3</sup>J<sub>4py-5py</sub> = 7,9 Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 8,40 (d, <sup>3</sup>J<sub>5py-4py</sub> = 7,3 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,97 (bs, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,32 (s, 1H, H<sub>3ph</sub>), 7,19 (bs, 0,35H, H<sub>5ph</sub>), 6,85-6,75 (d, <sup>3</sup>J<sub>2cy-3cy</sub> = 6,8 Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 6,20-6,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>3cy-2cy</sub> = 6,6 Hz, 1H, H<sub>3cy</sub>), 5,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>6cy-5cy</sub> = 5,0 Hz, 1H, H<sub>6cy</sub>), 4,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>5cy-6cy</sub> = 5,4 Hz, 1H, H<sub>5cy</sub>), 2,58 (bs, 1H CH<sub>3</sub>-iPr), 2,43 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>-ph), 2,32 (bs, 3H, 2-CH<sub>3</sub>-ph), 2,13 (bs, 1H, 6-CH<sub>3</sub>-ph), 1,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-cy), 0,83 (d, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-iPr ax), 0,70 (d, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-iPr eq).

<sup>13</sup>C{H}RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): 183,7 (C<sub>2im</sub>), 153,0 (C<sub>2py</sub>), 142,4 (C<sub>4py</sub>), 140,2(C<sub>4ph</sub>), 136,0(C<sub>6py</sub>), 135,8(C<sub>6ph</sub>), 135,3(C<sub>2ph</sub>), 134,4(C<sub>1ph</sub>), 131,0 (C<sub>5py</sub>), 129,6(C<sub>5ph</sub>), 129,1 (C<sub>3ph</sub>), 127,3 (C<sub>4im</sub>), 118,6 (C<sub>5im</sub>), 117,1 (C<sub>3py</sub>), 116,5 (CN), 100,6 (C<sub>5cy</sub>), 94,2 (C<sub>4cy</sub>), 87,1(C<sub>3cy</sub>), 83,9 (C<sub>6cy</sub>), 31,43(CH<sub>3</sub>-iPr), 22,4 (CH<sub>3</sub>-iPr eq), 20,7 (4-CH<sub>3</sub>-ph), 20,0(CH<sub>3</sub>-iPr ax), 18,9(6-CH<sub>3</sub>-ph), 17,7 (2-CH<sub>3</sub>-ph), 17,5 (CH<sub>3</sub>-cy).

\*no se detectan correctamente C<sub>1cy</sub> y C<sub>2cy</sub>

[M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>:605,0; calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>4</sub>Ru 605,0674

**Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro(η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno-κN)[1-(6-cianopiridin-2-il)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-κC]rutenio(1+)(b2b-RuCl)**

**b2b-Cl** (150mg, 0,4 mmol), Ag<sub>2</sub>O (47 mg, 0,2 mmol); [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (124 mg, 0,2 mmol); KPF<sub>6</sub> (75 mg, 0,4 mmol).

**b2b-RuCl** (190 mg, 66%).

### Rotámero I (78-80%)

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 233K): 8,31 – 8,22 (m, 1H, H<sub>4py</sub>), 8,15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3py-4py</sub> = 8,6, <sup>4</sup>J<sub>3py-5py</sub> = 1,0 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 8,11 (d, <sup>3</sup>J<sub>5im-4im</sub> = 2,3 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 7,97 (d, <sup>3</sup>J<sub>5py-3py</sub> = 7,6Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,35 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub> = 2,3 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,22 (s, 1H, H<sub>3ph</sub>), 7,17 (s, 1H, H<sub>5ph</sub>), 6,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>2cy-3cy</sub> = 6,8 Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 6,00 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3cy-2cy</sub> = 6,8, <sup>4</sup>J<sub>3cy-</sub>

$5_{cy}=1,1$  Hz, 1H,  $H_{3cy}$ ), 5,15 (d,  $^3J_{6cy-5cy}=5,6$  Hz, 1H,  $H_{6cy}$ ), 3,51 (d,  $^3J_{5cy-6cy}=4,9$  Hz, 1H,  $H_{5cy}$ ), 2,42 (s, 3H, 4-  $CH_3_{ph}$ ), 2,24 (s, 2H, 2-  $CH_3_{ph}$ ), 2,15 (m, 1H,  $CH_{iPr}$ ), 2,13 (s, 2H, 6-  $CH_3_{ph}$ ), 1,96 (s, 3H,  $CH_3_{cy}$ ), 0,89 (d,  $^3J=6,8$  Hz, 3H,  $CH_3-iPr$ ), 0,71 (d,  $^3J=6,8$  Hz, 3H,  $CH_3-iPr$ ).

$^{13}C\{H\}$ APT RMN ( $CD_2Cl_2$ , 101 MHz, 300K): 185,3 ( $C_{2im}$ ), 153,0 ( $C_{2py}$ ), 142,5 ( $C_{4py}$ ), 141,5 ( $C_{4ph}$ ), 136,6 ( $C_{6ph}$ ), 136,3 ( $C_{6py}$ ), 134,7 ( $C_{2ph}$ ) 134,0 ( $C_{1ph}$ ), 130,8 ( $C_{5py}$ ), 130,0( $C_{5ph}$ ), 129,6 ( $C_{3ph}$ ), 126,5 ( $C_{4im}$ ), 117,9 ( $C_{5im}$ ), 116,9 ( $C_{3py}$ ), 116,4 (CN), 108,5 ( $C_{4cy}$ ), 103,5 ( $C_{1cy}$ )102,05 ( $C_{2cy}$ ), 97,3 ( $C_{3cy}$ ), 83,7 ( $C_{6cy}$ ), 77,6 ( $C_{5cy}$ ), 31,5 ( $CH_{iPr}$ ), 23,2 ( $CH_3-iPr_{ax}$ ), 22,1 ( $CH_3-iPr_{eq}$ ), 21,2 (4-Me $_{ph}$ ), 19,5 (Me $_{cy}$ ), 18,5 (6-Me $_{ph}$ ), 18,2 (2-Me $_{ph}$ ).

#### Rotamero II (20-22% en intensidad de señal)

$^1H$  RMN ( $CD_2Cl_2$ , 400 MHz): 8,31 - 8,23 (m, 1H,  $H_{4py}$ ), 8,09 (s, 1H,  $H_{3py}$ ), 8,07 (d,  $^3J_{5im-4im}=2,3$  Hz, 1H,  $H_{5im}$ ), 7,98 (d,  $^3J_{5py-4py}=7,6$  Hz, 1H,  $H_{5py}$ ), 7,33 (d,  $^3J_{4im-5im}=2,3$  Hz,  $H_{4im}$ ), 7,22 (s, 1H,  $H_{3ph}$ ), 7,12 (s, 1H,  $H_{5ph}$ ), 6,57 (d,  $^3J_{2cy-3cy}=6,6$  Hz, 1H,  $H_{2cy}$ ), 6,07 (d,  $^3J_{3cy-2cy}=6,6$  Hz, 1H,  $H_{3cy}$ ), 5,30 (bs, 1H,  $H_{6cy}$ ), 3,79 (d,  $^3J_{5cy-6cy}=5,6$  Hz, 1H,  $H_{5cy}$ ), 2,66 (m, 1H,  $CH_{iPr}$ ), 2,42 (s, 3H 4-  $CH_3_{ph}$ ), 2,29 (s, 3H, 2-  $CH_3_{ph}$ ), 2,11 (s, 3H, 6-  $CH_3_{ph}$ ), 1,74 (s, 3H,  $CH_3_{cy}$ ), 1,19 (d,  $^3J=7,1$  Hz, 3H,  $CH_3-iPr$ ), 0,86 (bs, 3H,  $CH_3-iPr$ ).

$^{13}C\{H\}$ APT RMN ( $CD_2Cl_2$ , 100,6 MHz): 184,7 ( $C_{2im}$ ), 153,1 ( $C_{2py}$ ), 142,2 ( $C_{4py}$ ), 141,3( $C_{4ph}$ ), 136,5 ( $C_{6ph}$ ), 136,3 ( $C_{6py}$ ), 134,5 ( $C_{2ph}$ ) 134,1 ( $C_{1ph}$ ), 130,8 ( $C_{5py}$ ), 130,2 ( $C_{5ph}$ ), 129,5 ( $C_{3ph}$ ), 126,4 ( $C_{4im}$ ), 121,1 ( $C_{1cy}$ ), 118,0 ( $C_{5im}$ ), 116,9 ( $C_{3py}$ ), 116,3 (CN), 101,0 ( $C_{5cy}$ ), 93,95 ( $C_{6cy}$ ), 91,9 ( $C_{4cy}$ ), 88,4 ( $C_{3cy}$ ), 71,4 ( $C_{2cy}$ ), 31,4 ( $CH_{iPr}$ ), 22,9 ( $CH_3-iPr_{ax}$ ), 21,2 (4- $CH_3_{ph}$ ), 19,1 ( $CH_3-iPr_{eq}$ ), 18,7 ( $CH_3_{cy}$ ), 18,5 (6- $CH_3_{ph}$ ), 18,2 (2- $CH_3_{ph}$ ).

$[M-PF_6]^+$ : 559,1375; calc. para  $C_{28}H_{30}ClN_4Ru$  559,1202

#### **Hexafluorurofosfato(1-) de yoduro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-piridin-2-il- $\kappa N$ ]-3-metilimidazol-2-ilideno- $\kappa C$ ]rutenio(1+)(b3a-RuI)**

\*La sal de imidazolio para la síntesis de este complejo fue proporcionada por Iñigo Sarobe, y fue sintetizada como se describe:

### 1-(2-piridil)imidazol

Se suspenden en DMSO anhidro (9 ml) 2-bromopiridina (2205 mg, 13,9 mmol), imidazol (1140 mg, 16,8 mmol), CuI (265 mg, 1,4 mmol), L-prolina (321 mg, 2,8 mmol) y carbonato potásico (4623 mg, 33,5 mmol). La suspensión resultante se agita a 140 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se deja enfriar y se disuelve en agua (40 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se lava entonces con cloruro sódico (3x40 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo) proporcionando 1-(2-piridil)imidazol (1500 mg, 74%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,48 (1H, d, J=4,8 Hz, H<sub>6py</sub>), 8,34 (1H, ancha, H<sub>2im</sub>), 7,82 (1H, dt, J= 1,6, 7,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,0 Hz, H<sub>4im</sub>), 7,35 (1H, d, J=8,2 Hz, H<sub>3py</sub>), 7,23 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz, H<sub>5py</sub>), 7,19 (1H, s, H<sub>5im</sub>)

<sup>13</sup>C{H}APT RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz): 149,06, 138,88 (2C), 134,86, 130,60, 121,88, 121,2, 116,01, 112,21

### Yoduro de 3-metil-1-(2-piridil)-imidazolio (**b3a-I**)

A una disolución de 1-(2-piridil)imidazol (660 mg, 4,55 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se añadió yoduro de metilo (563 µL, 9,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas resultando en una suspensión blanquecina. Se eliminaron los volátiles mediante destilación a presión reducida y el sólido resultante se suspendió en acetato de etilo y se recogió por filtración para ser posteriormente lavado con acetato de etilo (30 mL) y éter dietílico (30 mL) para proporcionar yoduro de 3-metil-1-(2-piridil)-imidazolio (1068 mg, 82 %).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400,1 MHz): 10,04 (1H, s, H<sub>2im</sub>), 8,65 (1H, dd, J=0,92, 4,76 Hz, H<sub>3py</sub>), 8,50 (1H, t, J=1,82 Hz, H<sub>5im</sub>), 8,22 (1H, dt, J= 1,64 Hz, 8,0 Hz, H<sub>6py</sub>), 8,02 (1H, d, J=8,20 Hz, H<sub>4py</sub>), 7,97 (1H, t, J=1,71 Hz, H<sub>4im</sub>), 7,64 (1H, dd, J=4,93, 7,38 Hz, H<sub>5py</sub>), 3,98 (3H, s, H<sub>me</sub>).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}\text{APT}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz): 149,73 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 146,83 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 141,10 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 136,02 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 125,64 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 125,26 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 119,45 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 114,59 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 36,89 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ).

En cuanto a la síntesis del complejo, se realizó tal y como se describe en el procedimiento general:

**b3a-I** (200 mg, 0,7 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (81 mg, 0,35 mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (214 mg, 0,35 mmol);  $\text{KPF}_6$  (92 mg, 0,7 mmol).

**b3a-RuI** (80 mg, 17%). El complejo se purificó mediante cromatografía de columna flash comenzando con DCM/acetona 10:1 y aumentando hasta 5:1. Apareció también una fracción impura que era mezcla de compuestos..

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400,1 MHz): 9,19 (ddd,  $^3J_{6\text{py}-5\text{py}} = 5,7$ ,  $^4J_{6\text{py}-4\text{py}} = 1,5$ ,  $^5J_{6\text{py}-3\text{py}} = 1,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{py}}$ ), 8,15 (d,  $^3J_{5\text{im}-4\text{im}} = 2,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 8,12 (ddd, 1H,  $^3J_{4\text{py}-3\text{py}} = 8,0$ ,  $^3J_{4\text{py}-5\text{py}} = 7,5$ ,  $^4J_{4\text{py}-6\text{py}} = 1,5$  Hz,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,95 (ddd,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}} = 8,0$ ,  $^4J_{3\text{py}-5\text{py}} = 1,5$ ,  $^5J_{3\text{py}-6\text{py}} = 1,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 7,60 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 2,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 7,41 (ddd, 1H,  $^3J_{5\text{py}-4\text{py}} = 7,5$ ,  $^3J_{5\text{py}-6\text{py}} = 5,7$ ,  $^4J_{5-3\text{py}} = 1,5$  Hz,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 6,24 (dd,  $^3J_{2-3} = 6,4$ ,  $^4J_{3\text{cy}-5\text{cy}} = 1,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 6,21 (dd,  $^3J_{6\text{cy}-5\text{cy}} = 6,1$ ,  $^4J_{6\text{cy}-2\text{cy}} = 1,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{cy}}$ ), 5,91 (dd,  $^3J_{2\text{cy}-3\text{cy}} = 6,3$ ,  $^4J_{2-6} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{cy}}$ ), 5,56 (dd,  $^3J_{5\text{cy}-6\text{cy}} = 6,1$ ,  $^4J_{5\text{cy}-3\text{cy}} = 1,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{cy}}$ ), 4,06 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 2,60 (q,  $^3J = 6,9$ , 6,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 2,55 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{-cy}}$ ), 0,99 (d,  $^3J = 6,9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_{3\text{-iPr}}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}\text{APT}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100,6 MHz): 185,25 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 157,76 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ); 151,70 ( $\text{C}_{2\text{py}}$  se ve con HMBC), 142,21 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 127,37 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 123,82 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 117,57 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 113,44 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 109,97 y 108,61 ( $\text{C}_{1\text{cy}}$  y  $\text{C}_{4\text{cy}}$ ), 92,78 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 91,06 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 87,51 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 83,70 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 39,08 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ); 32,96 ( $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 22,88 y 22,30 ( $\text{CH}_{3\text{-iPr ax}}$  y  $\text{CH}_{3\text{-iPr eq}}$ ) 21,39 ( $\text{Me}_{\text{-cy}}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400,1 MHz): 9,27 (dd,  $^3J_{6\text{py}-5\text{py}} = 5,0$ ,  $^4J_{6\text{py}-4\text{py}} = 0,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{py}}$ ), 8,42 (d,  $^3J_{5\text{im}-4\text{im}} = 2,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 8,20 (ddd,  $^3J_{4\text{py}-3\text{py}} = 7,3$ ,  $^3J_{4\text{py}-5\text{py}} = 7,5$ ,  $^4J_{4\text{py}-6\text{py}} = 1,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 8,14 (d,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}} = 7,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ); 7,80 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 7,45 (ddd, 1H,  $^3J_{5\text{py}-4\text{py}} = 7,5$ ,  $^3J_{5\text{py}-6\text{py}} = 5,8$ ,  $^4J_{5\text{py}-3\text{py}} = 1,5$  Hz,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 6,38 (dd,  $^3J_{3\text{cy}-2\text{cy}} = 6,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 6,32 (dd,  $^3J_{6\text{cy}-5\text{cy}} = 6,1$  Hz, 1H,

H<sub>6cy</sub>), 6,08(dd,  $^3J_{2cy-3cy} = 6,3$  Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 5,70(dd,  $^3J_{5cy-6cy} = 6,2$ ,  $^4J_{5cy-3cy} = 1,1$  Hz, 1H, H<sub>5cy</sub>), 4,01 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), , 2,54 (q, 1H, CH-iPr), 2,46 (s, 3H, CH<sub>3-cy</sub>), 0,88(d,  $^3J = 6,9$  Hz, 3H, CH<sub>3-iPr</sub>), 0,86(d,  $^3J = 6,9$  Hz, 3H, CH<sub>3-iPr</sub>).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): 182,84 (C<sub>2im</sub>), 156,71(C<sub>6py</sub>), 151,47 (C<sub>2py</sub>), 141,21 (C<sub>4py</sub>), 126,41 (C<sub>4im</sub>), 122,58 (C<sub>5py</sub>), 116,65 (C<sub>5im</sub>), 113,32 (C<sub>3py</sub>), 107,16 y 106,68 (C<sub>1cy</sub> y C<sub>4cy</sub>), 91,24 (CH<sub>cy</sub>), 90,00 (CH<sub>cy</sub>), 86,08 (CH<sub>cy</sub>), 82,10 (CH<sub>cy</sub>), 38,19 (CH<sub>3-N</sub>), 30,86 (CH-iPr), 22,21 y 21,64 (CH<sub>3-iPr</sub> ax y CH<sub>3-iPr</sub> eq) 20,67 (CH<sub>3cy</sub>).

[M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 522,0015; calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>3</sub>Ru: 521,9980

**Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro(η<sup>6</sup>-1-isopropil-4-metilbenceno)[1-piridin-2-il-κN)-3-metilimidazol-2-ilideno-κC]rutenio(1+)(b3a-RuCl)**

$^1\text{H}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400,1 MHz): 9,28 (ddd,  $^3J_{6py-5py} = 5,7$ ,  $J = 1,5$ ,  $^4J_{6py-4py} = 1,2$  Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,18 (ddd, 1H,  $^3J_{4py-3py} = 8,0$ ,  $^3J_{4py-5py} = 7,5$ ,  $^4J_{4py-6py} = 1,5$  Hz, H<sub>4py</sub>), 8,14(d,  $^3J_{5im-4im} = 2,3$  Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 7,97(ddd,  $^3J_{3py-4py} = 8,0$ ,  $^4J_{3py-5py} = 1,5$ ,  $^4J_{3py-6py} = 1,2$  Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 7,62(d,  $^3J_{4im-5im} = 2,3$  Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,49 (ddd, 1H,  $^3J_{5py-4py} = 7,5$ ,  $^3J_{5py-6py} = 5,7$ ,  $^4J_{5py-3py} = 1,5$  Hz, H<sub>5py</sub>), 6,32(dd,  $^3J_{6cy-5py} = 6,4$ ,  $^4J_{6cy-2cy} = 1,1$  Hz, 1H, H<sub>6cy</sub>), 6,27(dd,  $^3J_{3cy-2cy} = 6,1$ ,  $^4J_{3cy-5cy} = 1,2$  Hz, 1H, H<sub>3cy</sub>), 6,06(dd,  $^3J_{2cy-3cy} = 6,3$ ,  $^4J_{2cy-6cy} = 1,3$  Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 5,65(dd,  $^3J_{5cy-6cy} = 6,1$ ,  $^4J_{5cy-3cy} = 1,2$  Hz, 1H, H<sub>5cy</sub>), 4,19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) , 2,42 (q,  $^3J = 6,9$ , 6,5Hz, 1H, CH-iPr), 2,21(s, 3H, CH<sub>3-cym</sub>), 0,95(d,  $^3J = 6,9$  Hz, 6H, CH<sub>3-iPr</sub>)

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  APT RMN (CD<sub>3</sub>OD, 100,6 MHz): 185,65(C<sub>2im</sub>), 156,81 (C<sub>6py</sub>), 153,41 (C<sub>2py</sub>), 142,80(C<sub>4py</sub>), 127,56(C<sub>4im</sub>), 124,38 (C<sub>5py</sub>), 117,71 (C<sub>5im</sub>), 113,45 (C<sub>3py</sub>), 110,26 y 106,07 (C<sub>1cy</sub> y C<sub>4cy</sub>), 92,62 (C<sub>6cy</sub>), 91,88 (C<sub>2cy</sub>), 87,98 (C<sub>3cy</sub>), 83,16(C<sub>5cy</sub>), 38,74 (CH<sub>3-N</sub>), 31,42 (CH iPr); 22,74 y 22,37 (CH<sub>3 iPr</sub> ax y CH<sub>3 iPr</sub> eq) 19,14, (Me<sub>cy</sub>).

$^1\text{H}$  RMN (400,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,33 (dd,  $^3J_{6py-5py} = 5,8$ ,  $^4J_{6py-4py} = 0,8$  Hz, 1H, H<sub>6py</sub>), 8,40 (d,  $^3J_{5im-4im} = 2,2$  Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 8,25 (ddd, 1H,  $^3J_{4py-3py} = 8,0$ ,  $^4J_{4py-6py} = 1,5$  Hz,  $^3J_{4py-5py} = 1,2$  Hz, H<sub>4py</sub>), 8,14 (ddd,  $^3J_{3py-4py} = 7,3$  Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 7,80 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,2$  Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 7,51(ddd, 1H,  $^3J_{5py-4py} = 7,5$ ,  $^3J_{5py-6py} = 5,8$ ,  $^4J_{5py-3py} = 1,5$  Hz, H<sub>5py</sub>), 6,41-6,35 (m, 2H, H<sub>3cy</sub> y H<sub>6cy</sub>), 6,17 (dd,  $^3J_{2cy-3cy} = 6,2$  Hz, 1H, H<sub>2cy</sub>), 5,74

(d,  $^3J_{5cy-6cy} = 5,6$  Hz, 1H,  $H_{5cy}$ ), 4,11(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,36 (m, 1H, CH-*i*Pr), 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-cy), 0,86-0,84 m, 6H, CH<sub>3</sub>-*i*Pr).

$^{13}C\{H\}$  APT RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100,6 MHz): 182,84 (*C*<sub>2im</sub>), 155,81 (*C*<sub>6py</sub>), 151,32 (*C*<sub>2py</sub>), 141,57 (*C*<sub>4py</sub>), 126,41 (*C*<sub>4im</sub>), 122,94 (*C*<sub>5py</sub>), 116,60 (*C*<sub>5im</sub>), 112,23 (*C*<sub>3py</sub>), 106,74 y 106,40 (*C*<sub>1cy</sub> y *C*<sub>4cy</sub>), 90,89 (CH<sub>cy</sub>), 90,71 (CH<sub>cy</sub>), 85,50 (CH<sub>cy</sub>), 81,37 (CH<sub>cy</sub>), 37,94 (CH<sub>3</sub>-N), 30,40 (CH-*i*Pr), 22,15 y 21,48 (CH<sub>3</sub>-*i*Pr ax y CH<sub>3</sub>-*i*Pr eq), 18,56 (CH<sub>3</sub>-cy).

[M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 430,0628; calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>Ru: 430,0620

**Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(6-cianopiridin-2-il- $\kappa$ N)-3-metilimidazol-2-ilideno- $\kappa$ C]rutenio(1+)(b3b-RuX)**

**b3b-Br** (132 mg, 0,5 mmol), Ag<sub>2</sub>O (58 mg, 0,25 mmol); [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (153 mg, 0,25 mmol), KPF<sub>6</sub> (92 mg, 0,5 mmol).

**b3b-RuX** (111 mg, 19%)

$^1H$  RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ -ppm): 8,49 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,2$  Hz, 1H,  $H_{5im}$ ), 8,47-8,44 (m, 2H,  $H_{3py}$ ,  $H_{4py}$ ), 8,34 (dd,  $^3J_{5py-3py} = 7,8$  Hz,  $^4J_{5py-3py} = 1,2$  Hz, 1H,  $H_{5py}$ ); 7,87 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,2$  Hz, 1H,  $H_{4im}$ ), 6,51 (d,  $^3J_{2cy-3cy} = 5,7$  Hz, 1H,  $H_{2cy}$ ), 6,42 (d,  $^3J_{3cy-2cy} = 5,1$  Hz, 1H,  $H_{3cy}$ ), 6,32 (d,  $^3J_{6cy-5cy} = 6,0$  Hz, 0,7H,  $H_{6cy}$ ), 5,89 (d,  $^3J_{5cy-6cy} = 4,0$  Hz, 1H,  $H_{5cy}$ ), 4,14 (s, 3, N-CH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-cym), 0,840,95-0,75 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-*i*Pr y CH<sub>3</sub>'-*i*Pr).

$^{13}C\{H\}$  APT RMN (DMSO, 50 MHz): 184,68 (*C*<sub>2im</sub>), 152,90 (*C*<sub>2py</sub>), 142,33 (*C*<sub>4py</sub>), 136,35 (*C*<sub>6py</sub>), 130,39 (*C*<sub>5py</sub>), 127,02 (*C*<sub>4im</sub>), 117,56 (*C*<sub>5im</sub>), 116,54 (*C*<sub>3py</sub>), 116,50 (CN), 94,48 (2 CH<sub>Cy</sub>), 87,76 (2 CH<sub>Cy</sub>), 86,26 (CH<sub>Cy</sub>), 85,41 (CH<sub>Cy</sub>), 37,93 (CH<sub>3</sub>-N), 30,3 (CH<sub>i</sub>Pr); 22,22 y 21,60 (CH<sub>3</sub> *i*Pr ax y CH<sub>3</sub> *i*Pr eq), 18,60 (CH<sub>3</sub>-cy).

[M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 455,0742 (76 % **b3b-RuCl**; calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>Ru: 455,0573) y 501,0217 (24% **b3b-RuBr**; calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>4</sub>Ru: 501,0048).

**Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[1-(2-piridil- $\kappa$ N)-3-(butil)imidazol-2-ilideno- $\kappa$ C]rutenio(1+)(b4a-RuX)(Co-228)**

**b4a-Br** (283 mg, 1 mmol), Ag<sub>2</sub>O (116 mg, 0,5 mmol); [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (306 mg, 0,5 mmol), KPF<sub>6</sub> (184 mg, 1 mmol).

**b4a-RuX** (495 mg, 80%)

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,12 (d,  $^3J_{6\text{py}-5\text{py}} = 5,0$  Hz, 0,73H,  $\text{H}_{6\text{py}}$ ), 9,08 (d,  $^3J_{6\text{py}-5\text{py}} = 5,0$  Hz, 0,27H,  $\text{H}_{6\text{py}}$  bromado), 8,00 (dt, 1H,  $^3J_{4\text{py}-5\text{py}} = 7,0$ ,  $^4J_{4\text{py}-6\text{py}} = 1,2$  Hz,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,72 (d,  $^3J_{5\text{im}-4\text{im}} = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 7,66 (dd,  $^3J_{3\text{py}-4\text{py}} = 8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 7,39 (dt, 1H,  $^3J_{5\text{py}-4\text{py}} = 6,9$  Hz,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,29 (d,  $^3J_{4\text{im}-5\text{im}} = 2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 6,08 (d,  $^3J_{2\text{cy}-3\text{cy}} = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{cy}}$ ), 6,07 (bd, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 6,04 (bd,  $^3J_{2-3} = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$ ), 6,01 (bd,  $^3J_{2\text{cy}-3\text{cy}} = 6,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\text{cy}}$  bromado), 5,84 (d,  $^3J_{6\text{cy}-5\text{cy}} = 5,8$  Hz, 0,7H,  $\text{H}_{6\text{cy}}$ ), 5,78 (bd,  $^3J_{6\text{cy}-5\text{cy}} = 6,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{cy}}$  bromado), 5,45 (bd,  $^3J_{5\text{cy}-6\text{cy}} = 5,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{cy}}$ ), 5,44 (bd, 1H,  $\text{H}_{5\text{cy}}$  bromado), 4,55-4,35 (m, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-}\alpha$ ), 4,11 (bs, 0,36 H,  $\text{N-CH}_2\text{bromado}$ ), 2,50 (spt, 1H,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$  bromado), 2,45 (spt, 1H,  $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 2,29 (s, 0,6H,  $\text{CH}_3\text{cy}$  bromado), 2,19 (s, 2,4H,  $\text{CH}_3\text{cy}$ ), 2,02-1,92 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-}\beta$ ), 1,55-1,40 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-}\gamma$ ), 1,05-0,95 (m, 9H,  $\text{CH}_3\text{-}\delta$   $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ APT RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 183,8 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 155,5 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ); 151,70 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 141,7 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 124,6 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 123,6 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 112,8 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 106,9 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 103,3 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 91,3 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 91,1 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 86,1 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 82,3 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 81,9 ( $\text{CH}_{\text{cy}}$ ), 51,9 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 32,6 ( $\text{CH}_2\text{-C-N}$ ), 31,4 ( $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 22,7 y 22,1 ( $\text{CH}_3\text{iPr}_{\text{ax}}$ ,  $\text{CH}_3\text{iPr}_{\text{eq}}$  y  $\text{CH}_3\text{Bu}$ ), 20,1 ( $\text{CH}_2\text{-C-C-N}$ ), 19,2 ( $\text{Me}_{\text{cy}}$ ).

$[\text{M-PF}_6]^+$ : 472,1274 m/z (95,5 % **b4a-RuCl**; calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{Ru}$ : 472,1090) y 518,0769 (4,5 % **b4a-RuBr**; calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{Ru}$ : 518,0566).

**Hexafluorurofosfato(1-) de cloruro( $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenceno)[3-butyl-1-(6-cianopiridin-2-il- $\kappa\text{N}$ )imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]rutenio(1+) (b4b-RuX)**

**b4b-Br** (174 mg, 0,57 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (65 mg, 0,28 mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (182 mg, 0,28 mmol),  $\text{KPF}_6$  (104 mg, 0,56 mmol).

**b4b-RuX** (40 mg, 11%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz): 8,52 (dd,  $J = 10,5$ , 1,8 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,45 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 6,28 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 5,81 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 4,45 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,22-0,81 (m, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 50 MHz): 183,7, 152,6, 142,5, 136,7, 136,3, 130,3, 125,6, 117,7, 116,5, 94,3, 88,7, 86,3, 85,4, 50,7, 31,6, 30,3, 22,1, 21,5, 19,1, 18,6, 13,6.

$[\text{M-PF}_6]^+$ : 497,1223 m/z (99,4 % **b4b-RuCl**; calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{Ru}$ : 497,1043) y 543,0699 (0,6 % **b4b-RuBr**; ; calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_4\text{Ru}$ : 543,0518).

### 3.3. Método de síntesis representativo para los complejos de Ru (II) con ligandos tridentados

En un matraz Schlenk se añade el correspondiente haluro{1-[6-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-3-il)-piridin-2-il]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ }plata (0,18 mmol) y se seca a vacío durante 30 minutos. Pasado este tiempo se añade, según el caso,  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  o  $[\text{RuBr}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (0,09 mmol) y THF (5,0 mL) y se borbotea etileno a presión ambiente sobre la disolución resultante durante 10 minutos. Pasado este tiempo, se selló el matraz y la disolución resultante se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Pasado este tiempo, se deja enfriar la disolución resultante y se filtra sobre celita en atmósfera protegida. Se evapora el disolvente en atmósfera protegida para obtener un sólido que se purifica mediante difusión lenta de hexanos en una disolución saturada de en DCM.

#### Complejos con mezcla de haluros coordinados a Ru

*trans*(X)-dihaluro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il- $\kappa\text{N}$ )piridin-2-il- $\kappa\text{N}$ ]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ }rutenio(**t2x-RuX**)

**t2x-Ag** (203 mg, 0,36 mmol);  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (88 mg, 0,14 mmol);

**t2x-RuX** (121 mg, est. 73%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,02 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,3$  Hz, 1H), 7,86 (t,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,95 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,1$  Hz, 1H), 4,88-4,76 (m, 3H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,02 (d,  $^3J = 6,9$  Hz, 3H), 0,89 (d,  $^3J = 6,9$  Hz, 3H).



$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 195,8, 164,9, 152,5, 145,5, 139,7, 136,6, 136,5, 136,4, 135,7, 129,1, 129,0 125,8, 119,1, 116,8, 109,2, 71,7, 70,9, 63,8, 30,1, 21,3, 19,5, 18,2, 14,7

Ion Molecular  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}_2\text{O}]^+$ : 574,0382, (**t2x-RuCl**; calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 578,0835), 617,9920 (**t2x-RuClBr**; calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrClN}_4\text{ORu}$ : 618,0329)

**trans(X)-dihaluro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((3aS,8bR)-3a,8b-dihidro-4H-indeno[3,2-d][1,3]oxazol-2-il- $\kappa$ N)pyridin-2-il- $\kappa$ N]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno}Rutenio (t2y-RuX)**

**t2y-Ag**, (247 mg, 0,40 mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (112 mg, 0,18 mmol)

**t2y-RuX** (137 mg, est. 60%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,13 (bs, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 7,86-7,84 (m, 2H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ,  $\text{H}_{3\text{ind}}$ ), 7,75-7,73 (d,  $^3J=6,7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ,  $\text{H}_{5\text{py}^3}$ ), 7,30-7,27 (m, 2H,  $\text{H}_{2\text{ind}}$ ,  $\text{H}_{5\text{ind}}$ ), 7,21-7,14 (m, 1H,  $\text{H}_{4\text{ind}}$ ), 7,08 (s, 2H,  $\text{H}_{3\text{Ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{Ph}}$ ), 6,96 (bs, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 6,17 (d,  $^3J=6,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{ox}}$ ), 5,91 (t,  $J=6,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 4,21-4,14 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $^2J_{\text{A-B}}=1,7$ ,  $^2J_{\text{A-B}'}=6,0$ ,  $^3J_{\text{B-B}'}=12,4$  Hz, AA), 4,06-3,98 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $^2J_{\text{A-B}}=1,7$ ,  $^2J_{\text{A-B}'}=6,0$ ,  $^3J_{\text{A-A}'}=12,4$  Hz, BB'), 3,69-3,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ind}$ ), 2,44 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2,19 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2,13 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 195,5( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 166,2( $\text{C}_{2\text{ox}}$ ), 152,4 ( $\text{C}_{6\text{Py}}$ ) , 145,6 ( $\text{C}_{2\text{Py}}$ ), 139,6, 139,1 ( $\text{C}_{1\text{ind}}$ ), 138,2 ( $\text{C}_{6\text{ind}}$ ), 136,7, 136,5, 136,4, 136,3( $\text{C}_{3\text{ind}}$ ), 129,1, 129,0 ( $\text{C}_{2\text{ind}}$  o  $\text{C}_{5\text{ind}}$ ) , 128,9( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 128,2 ( $\text{C}_{4\text{ind}}$ ), 125,9 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 124,6 ( $\text{C}_{2\text{ind}}$  o  $\text{C}_{5\text{ind}}$ ), 119,3 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 118,0 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 110,2 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ) , 90,8 ( $\text{C}_{5\text{ox}}$ ), 74,7 ( $\text{C}_{4\text{ox}}$ ), 64,5( $\text{C}_2\text{H}_4$ ), 37,5 ( $\text{CH}_2\text{-ind}$ ), 21,2 (4- $\text{CH}_3$ ), 18,4 (6- $\text{CH}_3$ ), 18,2 (2- $\text{CH}_3$ ).

$[\text{M}]^+$ : 619,0922 calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 619,0601

---

$^3$ Tiene HMBC con  $\text{C}_{2\text{ox}}$

***trans*(X)-dihaluro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il- $\kappa$ N)]piridin-2-il- $\kappa$ N]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa$ C}rutenio (t2z-RuX)**

**t2z-Ag** (130 mg, 0,22mmol); [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (62 mg, 0,10mmol)

**t2z-RuX** (60 mg, 50%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,11 (s, 1H), 7,93 (t, <sup>3</sup>J=8 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,00 (dd, <sup>2</sup>J<sub>5ox-5ox</sub>=8,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4ox-5ox</sub>=2,4 Hz, 1H), 4,73 (t, <sup>2</sup>J<sub>5ox-5ox</sub>= 8,8 Hz, 1H), 4,44(dd, <sup>3</sup>J<sub>4ox-5ox</sub>= 8,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4ox-5ox</sub>=2,4 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

<sup>13</sup>C{H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 194,5, 166,5, 152,3, 146,2, 139,6, 136,5, 136,3, 135,9, 129,1, 128,9, 126,1, 119,3, 110,4, 74,5, 74,4, 67,4, 35,2, 26,6, 21,2, 18,4, 18,1.

Ion molecular M<sup>+</sup>: 588,0396, (**t2z-RuCl**; calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>ORu: 588,0992), 631,9790 (**t2z-RuClBr**; calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>BrClN<sub>4</sub>ORu: 632,0485)

#### Complejos puros

***trans*(Br)-dibromuro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il- $\kappa$ N)]piridin-2-il- $\kappa$ N]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa$ C}rutenio(t2x-RuBr)**

**t2x-Ag** (101 mg, 0,09 mmol); [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (69 mg, 0,08 mmol)

**t2x-RuBr** (43 mg, 40%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400,1 MHz): 8,02 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub>= 2,3 Hz, 1H, H<sub>5im</sub>), 7,87 (t, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub>≈<sup>3</sup>J<sub>4-5</sub>=7,9Hz, 1H, H<sub>4py</sub>), 7,74 (d, <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub>= 7,7 Hz, 1H, H<sub>5py</sub>), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub>= 8,1 Hz, 1H, H<sub>3py</sub>), 7,04 (s, 2H, H<sub>3ph</sub> y H<sub>5ph</sub>), 6,96 (d, <sup>3</sup>J<sub>4im-5im</sub>= 2,2 Hz, 1H, H<sub>4im</sub>), 4,89-4,84 (m, 1H, H<sub>5ox</sub>), 4,82-4,78 (m, 2H, H<sub>4ox</sub> y H<sub>5ox</sub>), 4,04-4,00 (m, 2H, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A-B</sub>= 1,7, <sup>2</sup>J<sub>A-B'</sub>= 6,0, <sup>3</sup>J<sub>B-B'</sub>= 12,4 Hz, AA'), 3,89-3,85 (m, 2H, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A-B</sub>= 1,7, <sup>2</sup>J<sub>A-B'</sub>= 6,0, <sup>3</sup>J<sub>A-A'</sub>= 12,4 Hz, BB')<sup>4</sup>, 2,76-2,67 (m, 1H, H<sub>CHiPr</sub>), 2,42 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,21 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,04 (d, <sup>3</sup>J= 7,2 Hz, 3H, H<sub>MeiPr</sub>), 0,93 (d, <sup>3</sup>J= 6,6 Hz, 3H, H<sub>MeiPr</sub>).

<sup>4</sup>Tiene NOE con H<sub>4ox</sub>

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz): 196,1 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 165,1 ( $\text{C}_{2\text{ox}}$ ), 152,4 ( $\text{C}_{6\text{Py}}$ ), 145,5 ( $\text{C}_{2\text{Py}}$ ), 139,7, 136,7 y 136,5 ( $\text{C}_{1\text{Ph}}$ ,  $\text{C}_{2\text{Ph}}$ ,  $\text{C}_{6\text{Ph}}$ ), 135,8 ( $\text{C}_{4\text{Py}}$ ), 129,2 ( $\text{C}_{5\text{Ph}}$ ), 129,1 ( $\text{C}_{3\text{Ph}}$ ), 126,1 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 119,2 ( $\text{C}_{5\text{Py}}$ ), 116,8 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 109,1 ( $\text{C}_{3\text{Py}}$ ), 71,9 ( $\text{C}_{4\text{ox}}$ ), 70,9 ( $\text{C}_{5\text{ox}}$ ), 62,1 ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ), 29,9 ( $\text{CH}_{\text{iPr}}$ ), 21,3 ( $4\text{-CH}_3$ ), 19,6 ( $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ), 18,8 ( $2,6\text{-CH}_3$ ), 15,1 ( $\text{CH}_3\text{-iPr}$ ).

Ion molecular  $[\text{M}]^+$ : 663,9736; calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 663,9813 ;  $[\text{M-C}_2\text{H}_4]^+$ : 635,9656; calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 635,9400.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 51,3 \pm 2,4$  en THF,  $c=0.5$

Datos de Difracción de Rayos X para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{ORu} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $M = 748.35$ ; bloque negro irregular,  $0.24 \times 0.20 \times 0.18 \text{ mm}^3$ ; ortorrómbico,  $P2(1)2(1)2(1)$ ;  $a = 12.4785(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 15.2199(9) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.5542(9) \text{ \AA}$ ;  $Z = 4$ ;  $V = 2954.1(3) \text{ \AA}^3$ ;  $D_c = 1.683 \text{ g/cm}^3$ ;  $\mu = 3.443 \text{ mm}^{-1}$ , factores mínimo y máximo de transmisión 0.584 y 0.746;  $2\theta_{\text{max}} = 56.94$ ; 25718 reflexiones medidas, 6948 único [ $R(\text{int}) = 0.0316$ ]; número de datos/restricciones/parámetros 6948/0/331; GoF final 0.963,  $R1 = 0.0246$  [6150 reflexiones  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR2 = 0.0494$  para todos los datos; pico más ancho y profundo 0.737 y  $-0.506 \text{ e \AA}^{-3}$ . El mayor residual electrónico se observa en las proximidades de un átomo de Br lo que no tiene sentido químico.

***trans*(Cl)-dicloruro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-isopropil-1,3-oxazol-2-il- $\kappa\text{N}$ )piridin-2-il- $\kappa\text{N}$ ]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa\text{C}$ ]rutenio( $t2x\text{-RuCl}$ )**

***t2x-Ag-Cl*** (120 mg, 0,23mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (64 mg, 0,10 mmol)

***t2x-RuCl*** (80 mg, 67%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400,1 MHz): 8,02 (d,  $^3J_{4\text{im-5im}} = 2,3 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 7,87 (t,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 7,9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,74 (d,  $^3J_{4-5} = 7,7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,64 (d,  $^3J_{3-4} = 8,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{3\text{py}}$ ), 7,04 (s, 2H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 6,96 (d,  $^3J_{4\text{im-5im}} = 2,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 4,88-4,84 (m, 1H,  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 4,82-4,78 (m, 2H,  $\text{H}_{4\text{ox}}$  y  $\text{H}_{5\text{ox}}$ ), 3,93-3,91 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $^2J_{\text{A-B}} = 1,7$ ,  $^2J_{\text{A-B}'} = 6,0$ ,  $^3J_{\text{B-B}'} = 12,4 \text{ Hz}$ , AA'), 3,79-3,76 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $^2J_{\text{A-B}} = 1,7$ ,  $^2J_{\text{A-B}'} = 6,0$ ,

$^3J_{A-A'} = 12,4\text{ Hz}$ , BB')<sup>5</sup>, 2,76-2,67 (m, 1H, H<sub>CHiPr</sub>), 2,42 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,19 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,16 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1,02 (d,  $^3J = 7,2\text{ Hz}$ , 3H, H<sub>MeiPr</sub>), 0,86 (d,  $^3J = 6,6\text{ Hz}$ , 3H, H<sub>MeiPr</sub>).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100,62 MHz): 196,1 (C<sub>2im</sub>), 165,1 (C<sub>2ox</sub>), 152,5 (C<sub>6py</sub>), 145,6 (C<sub>2py</sub>), 139,7 (C<sub>4Ph</sub>), 136,7, 136,5 y 135,8 (C<sub>1Ph</sub>, C<sub>2Ph</sub>, C<sub>6Ph</sub>), 135,7 (C<sub>4py</sub>), 129,2 (C<sub>5Ph</sub>), 129,1 (C<sub>3Ph</sub>), 126,1 (C<sub>4im</sub>), 119,2 (C<sub>5py</sub>), 116,8 (C<sub>5im</sub>), 109,1 (C<sub>3py</sub>), 71,9 (C<sub>5ox</sub>), 70,9 (C<sub>4ox</sub>), 62,1 (C<sub>2H4</sub>), 29,9 (CH<sub>iPr</sub>), 21,3 (4-CH<sub>3</sub>), 19,6 (CH<sub>3-iPr</sub>), 18,8 (2,6-CH<sub>3</sub>), 15,1 (CH<sub>3-iPr</sub>).

No se detectan en  $^{13}\text{C}$  ca. 195 (C<sub>2im</sub>),

[M]<sup>+</sup>: 574,0465; calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>ORu: 574,0835. [M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 546,0553; calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>ORu: 546,0521.

***trans*(Br)-dibromuro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il- $\kappa$ N)piridin-2-il- $\kappa$ N]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa$ C}rutenio (t2z-RuBr)**

**t2z-Ag** (208 mg, 0,36mmol); [RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (128 mg, 0,16 mmol)

**t2z-RuBr** (163 mg, 78%).

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400,1 MHz): 8,05 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,2\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>5im</sub>), 7,91 (t,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 8,0\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>4py</sub>), 7,78 (d,  $^3J_{4-5} = 8,0\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>5py</sub><sup>6</sup>), 7,70 (d,  $^3J_{3-4} = 8,0\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>3py</sub>), 7,04 (s, 2H, H<sub>3ph</sub> y H<sub>5ph</sub>), 6,94 (d,  $^3J_{4im-5im} = 2,1\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>4im</sub>), 5,00 (dd,  $^2J_{5c-5t} = 8,8\text{ Hz}$ ,  $^3J_{4-5c} = 1,9\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>5oxc</sub>), 4,71 (t,  $^3J_{4-5t} \approx ^2J_{5c-5t} = 8,8\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>5ox</sub> trans), 4,43 (dd,  $^2J_{4-5} = 8,8$ ,  $^3J_{4-5'} = 2,4\text{ Hz}$ , 1H, H<sub>4ox</sub>), 4,21-4,18 (m, 2H, C<sub>2H4</sub>,  $^2J_{A-B} = 1,7$ ,  $^2J_{A-B'} = 6,0$ ,  $^3J_{B-B'} = 12,4\text{ Hz}$ , AA'), 4,02-3,99 (m, 2H, C<sub>2H4</sub>,  $^2J_{A-B} = 1,7$ ,  $^2J_{A-B'} = 6,0$ ,  $^3J_{A-A'} = 12,4\text{ Hz}$ , BB'), 2,41 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,19 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2,16 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).

<sup>5</sup>Tiene NOE con H<sub>4ox</sub>

<sup>6</sup>Tiene HMBC con el carbono a 195 ppm

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz): 194,5( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 166,8( $\text{C}_{2\text{ox}}$ ), 152,0( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 146,1 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 139,5 ( $\text{C}_{4\text{Ph}}$ ), 136,5, 136,3, 136,2 ( $\text{C}_{1\text{Ph}}$ ,  $\text{C}_{2\text{Ph}}$ ,  $\text{C}_{6\text{Ph}}$ ), 135,9 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 129,1 ( $\text{C}_{5\text{Ph}}$ ), 128,9 ( $\text{C}_{3\text{Ph}}$ ), 126,3 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 119,4 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 117,1 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 109,8 ( $\text{C}_{3\text{im}}$ ), 74,8 ( $\text{C}_{4\text{ox}}$ ), 74,6 ( $\text{C}_{5\text{ox}}$ ), 65,6 ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ), 35,2 ( $\text{C}_{\text{tBu}}$ ), 26,9 ( $\text{CH}_3\text{-tBu}$ ), 21,2 (4- $\text{CH}_3$ ), 19,0 (6- $\text{CH}_3$ ), 18,7 (2- $\text{CH}_3$ ).

Ion molecular  $\text{M}^+$ : 677,9320; calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 677,9970.  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ : 649,9257; calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 649,9656

Datos de Difracción de Rayos X para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{ORu}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $M = 762.37$ ; bloque irregular de color rojo oscuro,  $0.22 \times 0.04 \times 0.04 \text{ mm}^3$ ; ortorrómbico,  $P2(1)2(1)2(1)$ ;  $a = 12.6239(10) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.9652(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.2558(12) \text{ \AA}$ ;  $Z = 4$ ;  $V = 3071.0(4) \text{ \AA}^3$ ;  $D_c = 1.649 \text{ g/cm}^3$ ;  $\mu = 3.313 \text{ mm}^{-1}$ , factores mínimo y máximo de transmisión 0.782 and 1.000;  $2\theta_{\text{max}} = 56.84$ ; 26786 reflexiones medidas, 7178 único [ $R(\text{int}) = 0.0554$ ]; número de datos/restricciones/parámetros 7178/7/340; GoF final 0.883,  $R1 = 0.0368$  [5171 reflexiones  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR2 = 0.0670$  para todos los datos; pico más ancho y profundo 0.901 y  $-0.892 \text{ e \AA}^{-3}$ . El mayor residual electrónico se observa en las proximidades de un átomo de Br lo que no tiene sentido químico.

***trans*(Cl)-dicloruro( $\eta^2$ -eteno){1-[6-((4S)-4,5-dihidro-4-*tert*-butil-1,3-oxazol-2-il- $\kappa$ N)piridin-2-il- $\kappa$ N]-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno- $\kappa$ C]rutenio(*t*2z-RuCl)**

**t2z-Ag-Cl** (289 mg, 0,54mmol);  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ (149 mg, 0,24 mmol)

**t2z-RuCl** (177 mg, 61%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400,1 MHz): 8,10 (bs, 1H,  $\text{H}_{5\text{im}}$ ), 7,86 (bt, 1H,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 6,8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{4\text{py}}$ ), 7,76 (bd, 2H,  $^3J_{3-4} \approx ^3J_{4-5} = 6,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{3\text{py}}$  y  $\text{H}_{5\text{py}}$ ), 7,04 (bs, 2H,  $\text{H}_{3\text{ph}}$  y  $\text{H}_{5\text{ph}}$ ), 6,92 (bs, 1H,  $\text{H}_{4\text{im}}$ ), 5,00 (dd,  $^2J_{5\text{c}-5\text{t}} = 8,9$ ,  $^3J_{4-5\text{c}} = 2,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5\text{ox cis}}$ ), 4,73 (t,  $^3J_{4-5\text{t}} \approx ^2J_{5\text{c}-5\text{t}} = 8,7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{5\text{ox trans}}$ ), 4,44 (dd,  $^2J_{4-5} = 8,6$ ,  $^3J_{4-5'} = 2,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{4\text{ox}}$ ), 4,13-4,10 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $^2J_{\text{A-B}} = 1,7$ ,  $^2J_{\text{A-B}'} = 6,0$ ,  $^3J_{\text{A-A}'} = 12,4 \text{ Hz}$ , AA'), 3,92-3,89 (m,

$^2\text{H}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $^2J_{\text{A-B}} = 1,7$ ,  $^2J_{\text{A-B}'} = 6,0$ ,  $^3J_{\text{B-B}'} = 12,4$  Hz, BB'), 2,41 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2,24 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2,12 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,13 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN APT ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz): 194,47 ( $\text{C}_{2\text{im}}$ ), 166,63 ( $\text{C}_{2\text{ox}}$ ), 152,44 ( $\text{C}_{6\text{py}}$ ), 146,26 ( $\text{C}_{2\text{py}}$ ), 139,75 ( $\text{C}_{4\text{ph}}$ ), 136,65, 136,59 y 136,42 ( $\text{C}_{1\text{ph}}$ ,  $\text{C}_{2\text{ph}}$  y  $\text{C}_{6\text{ph}}$ ), 136,09 ( $\text{C}_{4\text{py}}$ ), 129,27 ( $\text{C}_{5\text{ph}}$ ), 129,06 ( $\text{C}_{3\text{ph}}$ ), 126,14 ( $\text{C}_{4\text{im}}$ ), 119,42 ( $\text{C}_{5\text{py}}$ ), 117,92 ( $\text{C}_{5\text{im}}$ ), 110,60 ( $\text{C}_{3\text{py}}$ ), 74,63 ( $\text{C}_{4\text{ox}}$ ), 74,55 ( $\text{C}_{5\text{ox}}$ ), 67,41 ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ), 35,33 ( $\text{C}_{\text{tBu}}$ ), 26,76 ( $\text{CH}_3\text{-tBu}$ ), 21,32 (4- $\text{CH}_3$ ), 18,54 (6- $\text{CH}_3$ ), 18,26 (2- $\text{CH}_3$ ),

Ion molecular  $[\text{M-C}_2\text{H}_4]^+$ : 560,0808; calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{ORu}$ : 560,0678

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +97,5 \pm 7,4$  (THF,  $c=0,5$ ).

Datos de Difracción de Rayos X para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{ORu}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $M = 673.45$ ; bloque irregular de color negro,  $0.28 \times 0.14 \times 0.08$  mm<sup>3</sup>; ortorrómbico,  $P2(1)2(1)2(1)$ ;  $a = 12.6361(6)$  Å,  $b = 14.9009(8)$  Å,  $c = 16.0633(8)$  Å;  $Z = 4$ ;  $V = 3024.5(3)$  Å<sup>3</sup>;  $D_c = 1.479$  g/cm<sup>3</sup>;  $\mu = 0.899$  mm<sup>-1</sup>, factores de transmisión mínimo y máximo 0.748 and 0.908;  $2\theta_{\text{max}} = 57.30$ ; 30785 reflexiones medidas, 7221 único [ $R(\text{int}) = 0.0304$ ]; número de datos/restricciones/parámetros 7221/0/341; GoF final 1.048,  $R1 = 0.0451$  [6422 reflexiones  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR2 = 0.1334$  para todos los datos; pico más ancho y profundo 1.672 y -0.762 e Å<sup>-3</sup>. El mayor residual electrónico se observa en las proximidades de un átomo de Cl lo que no tiene sentido químico.

CAPÍTULO 4.  
Reacciones de Inserción de carbeno en enlaces C-  
H  
catalizada por carbenos de Ag(I) y Ru(II)

---





## Capítulo 4: Reacciones de Inserción de carbenos en enlaces C-H catalizadas por carbenos de Ag(I) y Ru(II)

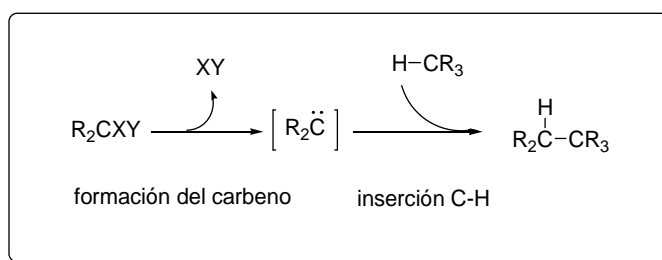
1. Antecedentes .....	295
1.1. Mecanismo de Inserción de carbeno en enlaces C-H .....	295
1.2. Catalizadores de la reacción de Inserción de carbenos en enlaces C-H .....	299
1.2.1. Inserción de enlaces C-H catalizada por Cobre .....	299
1.2.2. Inserción de enlaces C-H catalizada por complejos de Rodio .....	300
1.2.3. Inserción de enlaces C-H catalizada por complejos de Rutenio .....	302
1.2.4. Inserción catalizada por complejos de Ag(I) .....	303
2. Resultados y discusión .....	305
2.1. Reacciones de inserción de FDA sobre THF catalizadas por complejos de Ag(I) y Ru(II) .....	305
2.2. Polimerización de THF catalizada por sales de Ag(I) en presencia de diazoacetato de etilo (EDA) .....	308
2.2.1. Estudio del mecanismo de polimerización del THF mediante cálculos DFT .....	313
2.2.2. Caracterización del p-THF por FTIR .....	317
2.2.3. Análisis MALDI-TOF del p-THF .....	318
2.2.4. Caracterización de los p-THF por RMN .....	320
2.2.5. Distribución de pesos moleculares del p-THF .....	322
3. Parte Experimental .....	327



## 1. Antecedentes

La formación selectiva de enlaces C-C sigue siendo hoy en día un reto para la Química Orgánica. Una de las metodologías más interesantes para la formación de dichos enlaces es la activación de enlaces C-H. Es por ello que la inserción de carbenos en enlaces C-H ha atraído un interés considerable en los últimos años (**esquema 4.1**). El modo en el que se genera el carbeno ha demostrado ser relevante; así, los carbenos generados vía fotoquímica o térmica,  $:CH_2$  o  $:CCl_2$ , son poco selectivos en la correspondiente reacción de inserción.<sup>[20]</sup> Sin embargo, el desarrollo de nuevos compuestos organometálicos ha posibilitado la activación de enlaces C-H poco activados y ha mejorado la selectividad mediante inserción de carbenos metálicos en enlaces C-H.<sup>[273]</sup>

**Esquema 4.1.**

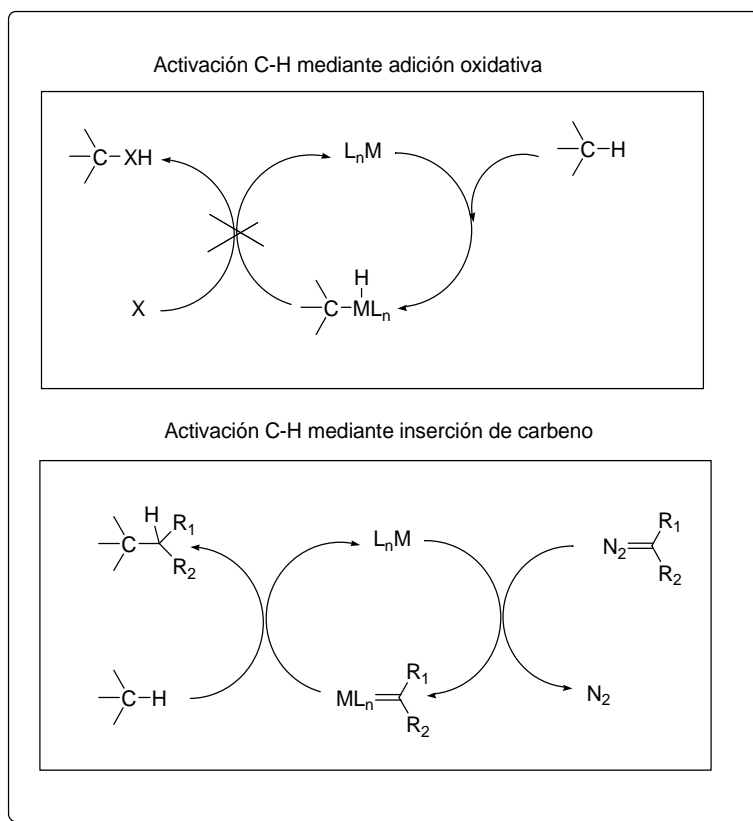


### 1.1. Mecanismo de Inserción de carbeno en enlaces C-H

Tradicionalmente la activación de enlaces C-H se ha venido realizando mediante adición oxidativa de complejos metálicos a enlaces C-H.<sup>[274]</sup> Sin embargo, este tipo de procesos está limitado por la dificultad para la obtención de especies organometálicas activas capaces de completar el ciclo catalítico (**esquema 4.2** arriba). Una vía alternativa de activación de enlaces C-H es la inserción de carbenos metálicos según el mecanismo detallado en el **esquema 4.2** (abajo).<sup>[275]</sup> En este mecanismo la especie que genera la activación del enlace C-H es un carbenoide metálico altamente reactivo intermedio que se inserta en el enlace C-H promoviendo la formación de un enlace C-C. Usualmente el carbenoide metálico se genera a partir de un complejo metálico y un diazocompuesto. La formación del carbeno metálico está favorecida por la

extrusión de  $N_2$  como subproducto. Una vez realizada la inserción del carbeno en el enlace C-H, el complejo metálico original se regenera de nuevo continuando el ciclo catalítico. A pesar de que las revisiones sobre la activación de enlaces C-H han ignorado hasta ahora el mecanismo de inserción de carbenos, este puede ser un método útil. Sin embargo, la quimioselectividad del proceso es el resultado de la competencia de la inserción con la dimerización del diazocompuesto que suele estar favorecida.

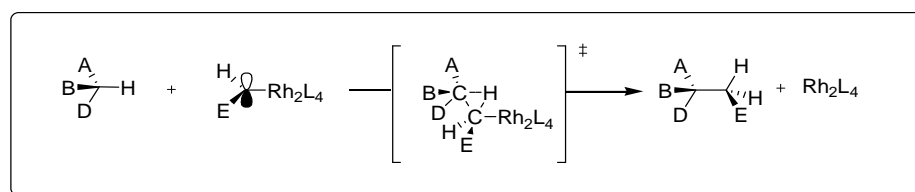
**Esquema 4.2.** Mecanismos para la reacción de inserción en enlaces C-H



El mecanismo de inserción catalítica de carbenos en enlaces C-H fué descrito inicialmente por Doyle<sup>[276]</sup> para la reacción catalizada por complejos de Rh(II) (**esquema 4.3**), y propone que el proceso de rotura del enlace C-H y el de formación del enlace C-C y el nuevo enlace C-H, así como la disociación del metal, suceden al mismo tiempo pero no necesariamente de manera sincronizada.

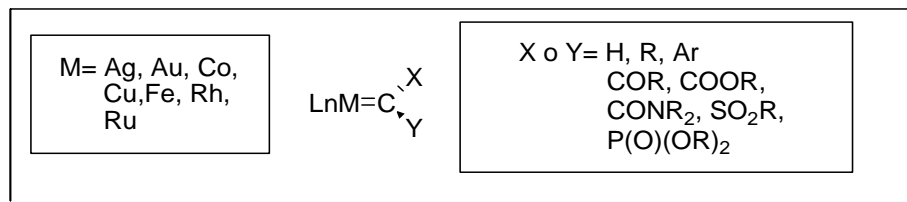
Este hecho fue confirmado mediante cálculos DFT por Nakamura.<sup>[277]</sup> En estos cálculos, utilizando como catalizador formiato de rodio, se concluyó que la inserción C-H tiene lugar en un solo paso a través de un estado de transición de tres centros con una baja energía de activación. Se observó el solapamiento del orbital p vacío del carbeno con el orbital  $\sigma$  del enlace C-H. Curiosamente, aunque solo uno de los dos átomos de rodio se une al carbeno, el otro átomo de rodio actúa como un ligando del centro rodio-carbeno contribuyendo a aumentar la electrofilia del enlace carbénico facilitando así la rotura del enlace rodio-carbono. Ninguno de los átomos de rodio interacciona directamente con el enlace C-H que participa en la inserción. Otras vías, como la eliminación reductiva defendida con anterioridad, resultan energéticamente menos favorables y en ella se produce una transferencia de hidrógeno del enlace C-H al metal del carbeno metálico a la vez que se forma el enlace C-C.

**Esquema 4.3.** Mecanismo propuesto para la inserción de carbenos en enlaces C-H



La alta efectividad de los catalizadores dirodio(II) para la inserción de carbenos en enlaces C-H se atribuye a la desestabilización del carbeno generada por el segundo átomo de rodio que conlleva un gran descenso de la energía de activación con los carboxilatos de dirodio.<sup>[277]</sup> En este contexto, se ha hecho especial hincapié en el diseño de ligandos para complejos dirodio(II) así como de diazocompuestos cuyos sustituyentes proporcionen reactividad y selectividad en reacciones de inserción en enlaces C-H con diferente demanda electrónica (**figura 4.1**). Así, generalmente, los atractores de densidad electrónica tanto en el ligando como en los diazocompuestos aumentan la reactividad aunque disminuyen la selectividad de la reacción.

**Figura 4.1.** Diseño de catalizadores y diazocompuestos para mejorar la actividad catalítica en la inserción de carbenos en enlaces C-H.



La inserción de carbenos en enlaces C-H catalizada por complejos dirodio(II) se da con una retención de la configuración en el carbono del enlace C-H, y no hay motivos para suponer que con otros metales la reacción tenga lugar de modo diferente. La influencia electrónica sobre este átomo de carbono hace que la inserción de carbenos sobre enlaces C-H terciarios sea preferente sobre enlaces C-H secundarios y estos sobre los enlaces C-H primarios, y la preferencia aumenta cuando los C-H son adyacentes a grupos donadores de densidad electrónica.<sup>[20]</sup> En lo que respecta al carbeno, la reacción de inserción esta favorecida por ligandos carbénicos con grupos atractores de densidad electrónica, lo que es consistente con la presencia de un carbeno metálico electrofílico.<sup>[278]</sup> Aun así, los efectos estéricos basados en factores conformacionales pueden alterar la influencia electrónica esperada, siendo la selectividad de la inserción un balance entre el control electrónico y estérico de la reacción.

La descomposición de diazo compuestos catalizada por complejos metálicos es un método bien establecido para la generación de carbenos<sup>[279]</sup> y la activación intramolecular de enlaces C-H habiéndose descrito ejemplos con un elevado control de la diastereoselectividad y la enantioselectividad.<sup>[280]</sup> Sin embargo, la versión intermolecular<sup>[281]</sup> de esta reacción no se considera útil, por ser la tendencia de los carbenos a dimerizar<sup>[279]</sup> la reacción dominante. Además, no se ha podido racionalizar la regioselectividad de las inserciones C-H lo que dificulta su aplicabilidad general.

## 1.2. Catalizadores de la reacción de Inserción de carbenos en enlaces C-H

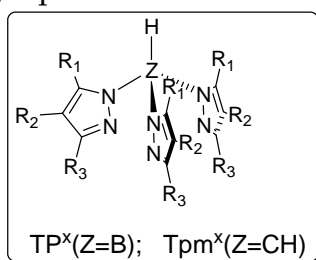
Considerando el mecanismo de reacción expuesto para la reacción de ciclopropanación con compuestos diazocarbonílicos, los catalizadores metálicos que son activos en ésta, deberían ser buenos catalizadores en la reacción de inserción en enlaces C-H. Sin embargo, tan solo los complejos de cobre, rodio y rutenio han demostrado tener potencial para catalizar estas reacciones de manera selectiva.

De estos tres, tan solo el cobre<sup>[282]</sup> y el rodio<sup>[279-281, 283]</sup> han demostrado aplicabilidad para la inserción de carbenos en enlaces C-H. Debido a su estabilidad, los complejos de rutenio no son reactivos en la inserción C-H, a pesar de que se ha descrito la inserción C-H intramolecular de  $\alpha$ -diazacetamidas catalizada por  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ <sup>[284]</sup>. De hecho, aún no se han descrito complejos diclororutenio-(*pybox*) capaces de catalizar la inserción C-H de manera intermolecular.

### 1.2.1. Inserción de enlaces C-H catalizada por Cobre

Los catalizadores de cobre con ligandos trispirazolilboratos ( $\text{TP}^x$ ) y trispirazolilmetano ( $\text{Tpm}^x$ ) (**figura 4.2**)<sup>[285]</sup> predominaban en las reacciones de inserción C-H hasta la aparición de complejos derivados de  $\text{Ac}_4\text{Rh}_2$  y  $\text{deAg(I)}$ .<sup>[286]</sup>

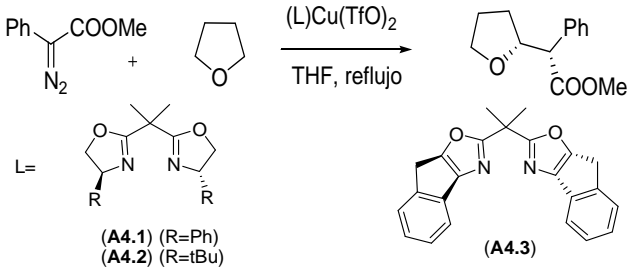
**Figura 4.2.** Ligandos  $\text{TP}^x$  y  $\text{Tpm}^x$



Se han descrito también complejos de cobre con ligandos quirales de tipo bisoxazolina que en fase homogénea catalizan de manera eficiente la inserción del carbeno generado a partir de fenil diazoacetato de metilo (FDA) en el enlace C-H del C2 del THF. Sin embargo, aún empleando un 2% de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en

presencia de un ligero exceso de ligando y el THF como disolvente a reflujo, y adición lenta del FDA para minimizar los procesos de dimerización, tanto las quimioselectividades como las enantioselectividades observadas fueron moderadas (hasta 40-60% **Tabla 4.1**) siendo el enantiómero mayoritario para el par *sin* el de configuración  $2R, \alpha S$ .<sup>[282]</sup>

**Tabla 4.1**

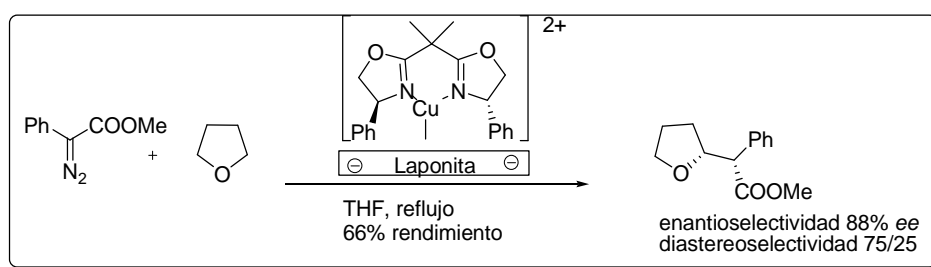


L	Rendimiento* (%)	Sin/anti	% ee sin	% ee anti
A4.1	48	64:36	59	40
A4.2	49	71:29	2	6
A4.3	48	71:29	14	27

\*Se observó la conversión total de diazocompuestos en todos los casos, por lo que este valor refleja la quimioselectividad para la reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H.

Estos mismos complejos, inmovilizados mediante intercambio iónico en una arcilla laminar de tipo laponita, catalizaron eficientemente la inserción de FDA en THF con una enantioselectividad superior al 88% *ee* debido a un efecto positivo del soporte.<sup>[282]</sup> (**Esquema 4.4**)

**Esquema 4.4**



### 1.2.2. Inserción de enlaces C-H catalizada por complejos de Rodio

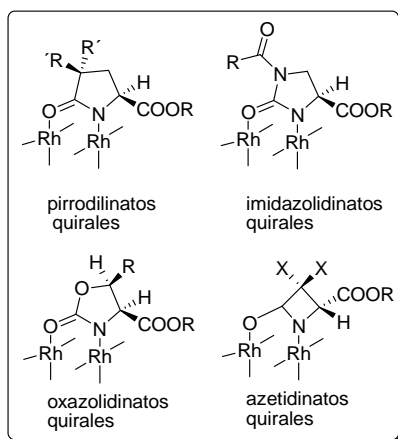
Los complejos de dirodio(II) han sido hasta la fecha los catalizadores más versátiles para las reacciones de inserción de carbenos en enlaces C-H.<sup>[20]</sup> Se han



descrito catalizadores quirales de dirodio con ligandos tipo carboxilato<sup>[281b, 283c, 287]</sup> así como ligandos tipo carboxamidato.<sup>[280a]</sup> Un estudio teórico reciente sobre las interacciones electrónicas ligando-dirodio ha mostrado que las diferencias en reactividad y selectividad entre estos ligandos se debe a la diferencia de su capacidad como dadores de densidad electrónica al átomo de rodio. <sup>[288]</sup>

A partir del primer catalizador dirodio(II) carboxamidato<sup>[289]</sup> descrito en la literatura, se desarrollaron diferentes estructuras derivadas de aminoácidos.<sup>[290]</sup> (**Figura 4.3**) Cada una de ellas contiene un grupo ester, generalmente un ester metílico, situado en el carbono adyacente al nitrógeno que determina la configuración *S* o *R* del correspondiente ligando derivado del aminoácido. El tamaño del grupo ester tiene influencia en el grado de enantiocontrol de las reacciones catalíticas. Este tipo de complejos además de catalizadores en reacciones de inserción de carbenos en enlaces C-H,<sup>[291]</sup> también han demostrado ser efectivos en como en la reacción de ciclopropanación asimétrica<sup>[289-290]</sup>.

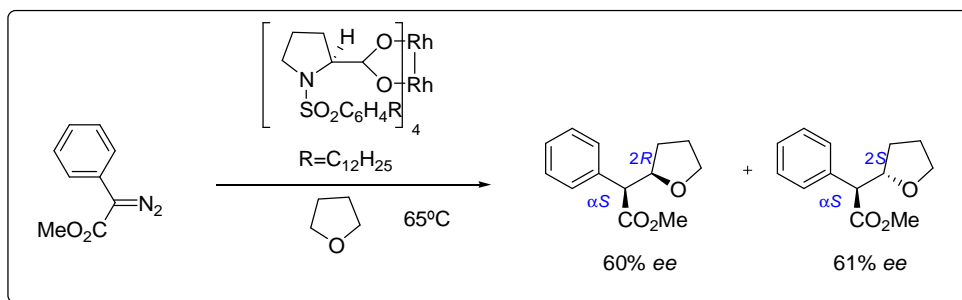
**Figura 4.3.** Catalizadores di-rodio(II) carboxamidato



El efecto de la permitividad del disolvente sobre la enantioselectividad es muy importante cuando se emplean estos catalizadores. Así, la inserción intermolecular de FDA en THF a reflujo catalizada por complejos dirodio(II) carboximidato,  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$  (1 mol %), rindió un 82% de una mezcla de diasterómeros (2,3:1) con enantioselectividades del 60% y el 61% *ee* para los

enantiomeros  $2R,\alpha S$  y  $2S,\alpha S$  respectivamente<sup>[292]</sup> (**esquema 4.5**). La disminución de la temperatura de reacción y de la permitividad del medio ( $-50^{\circ}\text{C}$  y THF 2:1 en hexano) incrementan tanto la diastereoselectividad (2,8:1) como la enantioselectividad ( $2R,\alpha S$  97% *ee*) aunque acompañados de un descenso del rendimiento (67%), debido, probablemente, a la dimerización del diazocompuesto.<sup>[293]</sup>

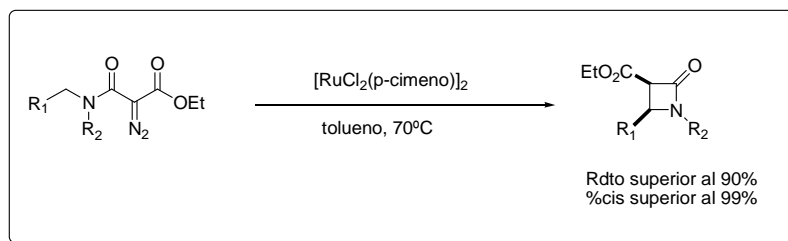
**Esquema 4.5.** Inserción de FDA en THF catalizada por  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$



### 1.2.3. Inserción de enlaces C-H catalizada por complejos de Rutenio

Aunque la mayor parte de los trabajos publicados hasta la fecha se refieren a reacciones intramoleculares, como la catálisis del dímero  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  en la ciclación de  $\alpha$ -diazacetamidas (**esquema 4.6**) para obtener las  $\beta$ -lactamas con rendimientos superiores al 90% y diastereoselectividades superiores al 99% *cis*,<sup>[284]</sup> debido a su menor precio, sobre todo si se compara con el rodio, el rutenio<sup>[294]</sup> puede ser una buena alternativa como catalizador para reacciones de inserción C-H.

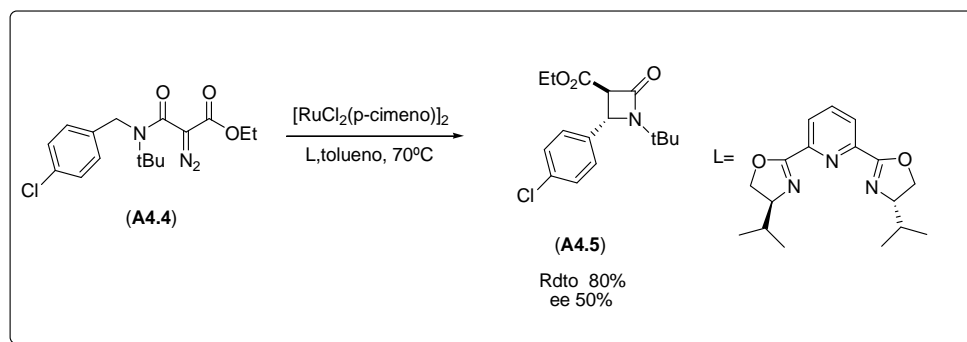
**Esquema 4.6.** Inserción C-H intramolecular de  $\alpha$ -diazacetamidas catalizadas por  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$



Adicionalmente, se ha descrito la ciclación enantioselectiva de  $\alpha$ -diazacetamidas catalizada por  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  en presencia de un ligando

quiral tipo *pybox* (**Esquema 4.7**).<sup>[284]</sup> Este sistema catalítico ya había sido descrito anteriormente por Nishiyama en la reacción de ciclopropanación asimétrica (ver Capítulo 6).<sup>[10, 38]</sup> Así, mediante tratamiento de (**A4.4**) con  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (5 mol%) y el ligando *pybox* (L) (10mol%) en tolueno a 70°C durante 72 horas se obtuvo la *trans*- $\beta$ -lactama (**A4.5**) como único producto de reacción rindiendo el 80% con un 50 % de exceso enantiomérico.

**Esquema 4.7.**

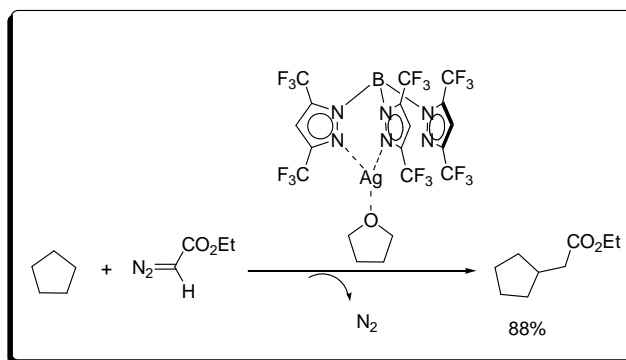


Hasta donde sabemos, no se han descrito ejemplos de reacciones de inserción de carbenos en enlaces C-H de manera intermolecular catalizadas por complejos de rutenio.

#### 1.2.4. Inserción catalizada por complejos de Ag(I)

Los complejos de plata(I) han sido considerados tradicionalmente como catalizadores poco activos por lo que han sido comúnmente utilizados como meros ácidos de Lewis. Sin embargo, en la última década los catalizadores de plata se han venido aplicando en procesos sintéticos de química orgánica,<sup>[295]</sup> catalizando procesos como la ciclopropanación<sup>[296]</sup> o la inserción C-H intermolecular.<sup>[286b, 297]</sup> De este modo los complejos de plata (I) con trispirazolilboratos (escorpionatos) fluorados<sup>[18]</sup> han sido empleados en la reacción de inserción de diazo compuestos como diazoacetato de *tert*-butilo (*t*BuDA) y diazoacetato de etilo (EDA) alcanzando un 88% de inserción en el ciclopentano (**esquema 4.8**). En cambio, el rendimiento en la inserción de EDA sobre THF con este catalizador fué tan solo del 24%.<sup>[18a]</sup>

Esquema 4.8.



Además, se ha descrito la inserción de carbenos sobre ciclopentano utilizando como catalizador triflato de plata(I), observándose una conversión de EDA de solo el 10% y una selectividad hacia los productos de inserción también baja (48%, siendo el resto productos de dimerización). Tampoco la inserción de EDA sobre THF catalizada por AgOTf fué eficiente (rendimiento 24%).<sup>[286a]</sup>

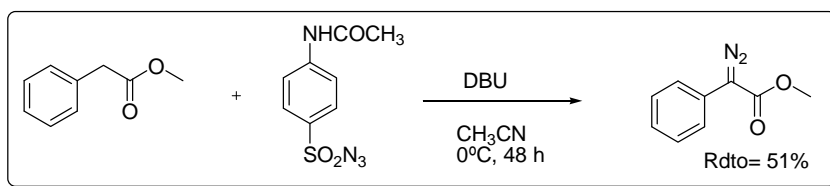
## 2. Resultados y discusión

En esta Memoria hemos estudiado la utilización de catalizadores de Ag y Ru en la reacción de inserción de FDA sobre THF, resultando poco eficientes. Sin embargo hemos obtenido una nueva vía de polimerización de THF que hemos estudiado también a nivel teórico.

### 2.1. Reacciones de inserción de FDA sobre THF catalizadas por complejos de Ag(I) y Ru(II)

Las reacciones espúreas, como la dimerización del carbeno, son menos notables cuando se emplean diazocompuestos como el FDA que en presencia de otros diazocompuestos menos impedidos como el EDA. Por ello se estudió la potencialidad de nuestros catalizadores sobre la reacción de inserción C-H usando FDA, que previamente se sintetizó con un 51% de rendimiento siguiendo el método descrito en el **Esquema 4.9**.<sup>[298]</sup>

**Esquema 4.9.** Síntesis de FDA



Como muestra la **Tabla 4.2**, los catalizadores **t2z-RuX**, **t2z-AgBr** y AgPF<sub>6</sub> al 2% mol fueron moderadamente activos en la reacción de inserción a 65°C de FDA 0,05 M sobre THF, que también se usó como disolvente. Para describir los productos de inserción sobre THF hemos optado por seguir la nomenclatura *like-unlike* utilizada por Fraile *et al*<sup>[299]</sup>. Cuando ambos estereocentros del 2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo tienen la misma configuración absoluta el par diastereomérico se denomina *like* ((*R,R*) y (*S,S*)) en lugar de *anti*, mientras que el par con configuración opuesta se llama *unlike* ((*R,S*) y (*S,R*)) en lugar de *sin*.

**Tabla 4.2.** Reacciones de inserción de FDA sobre THF

catalizador	Rto. (%)	unlike (%)	ee 2R, αS (%)	like (%)	ee (%)
AgPF <sub>6</sub> <sup>a</sup>	21	21	-	79	-
t2z-AgBr <sup>a</sup>	3	79	nd	21	nd
t2z-RuX <sup>a</sup>	12	66	26	34	0
box <sup>t</sup> Bu-Cu(TfO) <sub>2</sub> <sup>[282]</sup>	48	71	2	29	6

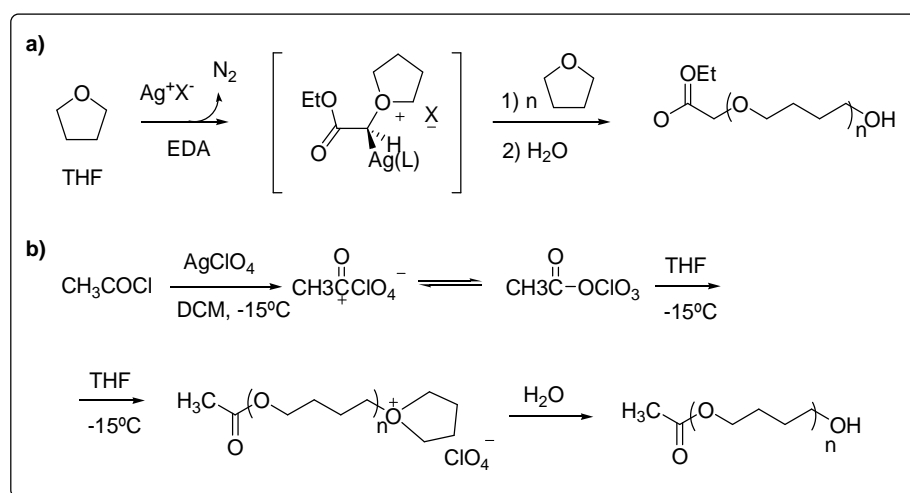
a) carga de catalizador, 2 mol %

El rendimiento de inserción del carbeno sobre THF catalizado por AgPF<sub>6</sub> para dar el correspondiente 2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo fué bajo (21%), pero similar al publicado (24%) para la inserción de EDA sobre THF usando como catalizadores escorpionatos de Plata(I), e inferior a la catálisis con escorpionatos de cobre(I) (73%).<sup>[18]</sup> La diastereoselectividad alcanzada por el AgPF<sub>6</sub> fue favorable al par *like* (79%). La poca actividad catalítica mostrada por el complejo **t2z-AgBr** (3%) sobre la reacción de inserción del carbeno (**Tabla 4.2**), posiblemente se deba a la elevada energía de interacción tanto del ligando carbénico *impyox* como del bromuro que impedirían la formación del carbeno con FDA. En este sentido el complejo etilénico de rutenio(II) y el mismo ligando *tert*-butílico presenta mayor actividad catalítica (12% inserción), probablemente porque el etileno coordina más débilmente y puede quedar libre una posición de coordinación con menor coste energético. La diastereoselectividad alcanzada por **t2z-RuX** fue ligeramente inferior al *tert*-butil derivado de bisoxazolina-Cu(II)<sup>[282]</sup> pero la enantioselectividad en el par *unlike* fue mejor (**tabla 4.2**). Aunque no se obtienen enantioselectividades comparables a las obtenidas con complejos de Rh(II)<sup>[292]</sup> o Cu(II),<sup>[282]</sup> los resultados son alentadores ya que se describe por primera vez un complejo Ru(II)-NHC que cataliza de manera enantioselectiva la inserción intermolecular de carbenos en enlaces C-H.

Cuando quisimos extender el estudio a la inserción C-H de EDA, en lugar de FDA, sobre THF en presencia de sales de plata ( $\text{AgPF}_6$ ) nos encontramos que, sorprendentemente, el producto principal de la reacción fué el poli(tetrahidrofurano), p-THF, no detectándose de manera inequívoca por  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz) productos de inserción ni dímeros provenientes de la descomposición de EDA (**esquema 4.10a**).

El p-THF lineal y sus copolímeros se utilizan en la preparación de materiales de gran interés mediante una amplia variedad de mecanismos.<sup>[300]</sup> El p-THF se prepara mayoritariamente mediante polimerización catiónica de apertura de anillo (CROP) de THF.<sup>[301]</sup> El paso inicial implica la generación de especies catiónicas por lo que los iniciadores clásicos son ácidos de Brønsted o de Lewis. De entre los procesos de polimerización catiónica, se conoce la preparación de copolímeros de THF tipo Graft <sup>[302]</sup> y tipo estrella (**Esquema 4.10b**)<sup>[303]</sup> catalizados por sales de plata combinadas con derivados in/orgánicos con halógenos activos. Destacar como iniciadores de la reacción de polimerización el perclorato de plata combinado con cloruro de acetilo (**esquema 4.10 b**)<sup>[302b]</sup> o el hexafluoroantimoniato(1-) de plata combinado con haluros de 4-vinilbencilo<sup>[302a]</sup>. También está publicada la polimerización de THF iniciada mediante la activación fotoquímica de THF en presencia de sales de plata.<sup>[304]</sup>

Esquema 4.10.



Las sales de plata(I) pueden catalizar la polimerización de THF por fotoinducción (fotopolimerización por transferencia de carga), donde el anión juega un papel importante en el % de conversión a p-THF:  $\text{PF}_6^- > \text{SbF}_6^- \gg \text{TfO}^- > \text{BF}_4^-$ , mientras que  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{AcO}^-$  y  $\text{F}^-$  no la catalizan por insolubilidad de la sal en el medio.<sup>[304]</sup> La polimerización térmica en ausencia de luz tampoco se produce, al menos hasta  $80^\circ\text{C}$ .<sup>[304]</sup>

Puesto que no estaba publicada la metodología de activación por carbenos de plata, nos decidimos a explorar la potencialidad de este tipo de reacción.

## 2.2. Polimerización de THF catalizada por sales de Ag(I) en presencia de diazoacetato de etilo (EDA).

En el trabajo experimental desarrollado en esta Memoria se ha estudiado la polimerización de THF mediante la apertura de anillo iniciada por un carbeno de plata generado “in situ” en presencia de diazoacetato de etilo (EDA). Hemos estudiado el mecanismo de la polimerización mediante estudios de cinética completados con cálculos DFT M05/SDD(Ag):6-31+G.

La reacción de polimerización se inició mediante la adición de diferentes cantidades de EDA a disoluciones de sales de plata ( $\text{AgOTf}$ ,  $\text{AgBF}_4$  ó  $\text{AgPF}_6$ ) con concentraciones variables en THF a temperatura ambiente. El polímero p-THF resultante se ha caracterizado mediante RMN, FTIR y su distribución de



pesos moleculares se ha estimado mediante cromatografía de permeación en gel con exclusión de tamaños (GPC-SEC) y espectrometría de masas MALDI-TOF. Las mezclas de reacción se mantuvieron en agitación en la oscuridad (para evitar la iniciación fotoquímica) a temperatura ambiente. Se tomaron periódicamente alícuotas de la mezcla de reacción y el rendimiento de p-THF se determinó mediante  $^1\text{H}$  RMN.

Los resultados se recogen en la **Tabla 4.3**, donde se puede apreciar, en las entradas 1 a 5, que la polimerización de THF en presencia de EDA requiere la participación de sales de plata con aniones poco coordinantes. Cuando se utilizaron las sales de  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  o  $\text{BF}_4^-$  de plata con concentraciones 4 mM en THF ( $[\text{THF}]_0=12,2\text{ M}$  y  $[\text{EDA}]_0=0,2\text{ M}$ ) se obtuvieron rendimientos similares (12-16% en 70 h, *r.t.*). Sin embargo, en presencia de  $\text{AgNO}_3$  (entrada 4) o ausencia de sales de plata con aniones poco coordinantes (entrada 5) no se catalizó la polimerización. Ello induce a pensar que el catión plata(1+) participa en la catálisis y que los aniones coordinantes disminuyen su concentración efectiva. En este sentido indicar, aunque no se trata del mismo concepto, que la fortaleza de los enlaces de hidrógeno que forman los aniones está en el orden  $\text{NO}_3^- > \text{TfO}^- > \text{BF}_4^- > \text{PF}_6^-$ .<sup>[305]</sup>

**Tabla 4.3.** Polimerización de THF catalizada por sales de plata y EDA a 23°C.

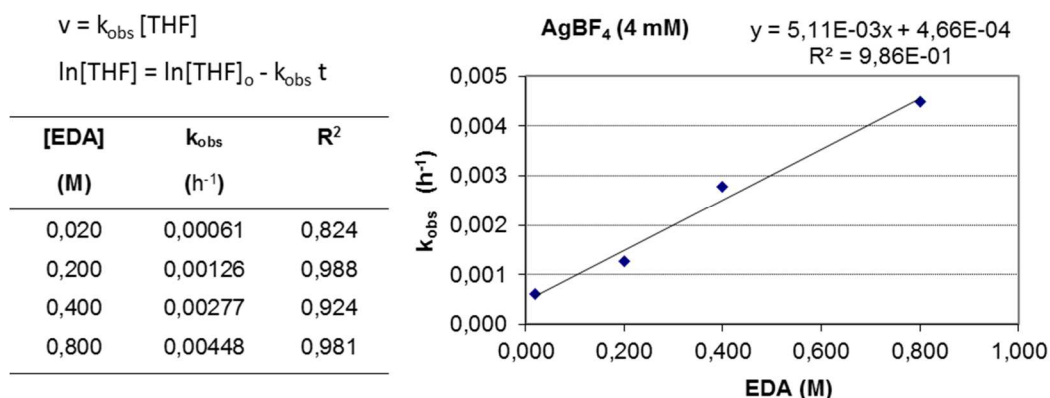
Entrada	Catalizador (mM)	EDA (mM)	t (h)	Conversión (%)
1	AgBF <sub>4</sub> (4)	200	70	14
2	AgPF <sub>6</sub> (4)	200	70	16
3	AgOTf (4)	200	70	12
4	AgNO <sub>3</sub> (4)	200	70	----
5	----	200	70	----
6	AgBF <sub>4</sub> (4)	----	168	----
7		20	168	29
8		200	168	29
9		400	50	22
10		800	40	17
11	AgBF <sub>4</sub> (4)	200	168	29
12	(10)	200	23	41
13	(24)	200	22	69
14	(40)	200	6	72
15	AgPF <sub>6</sub> (40)	200	1	68
16	AgOTf (40)	200	7	45

La conversión (%) en p-THF descrita para los procesos de fotoinducción es mucho peor (<4%, 75h, AgTfO 26 mM,  $h\nu$ , 23°C)<sup>[304]</sup> que el catalizado por formación de carbenos (12%, 70h, AgTfO 4 mM, EDA, 23°C, entrada 3, **tabla 4.3**). Como la entrada 6 indica, las sales de plata no son suficientes *per se* para inducir la polimerización de THF a temperatura ambiente en ausencia de luz. Sin embargo la adición de EDA (20 mM) a la disolución de AgBF<sub>4</sub> 4 mM en THF sí produjo su polimerización con una conversión del 29% del THF total en 7 días (entrada 7). Esta conversión parece el techo para esta carga de AgBF<sub>4</sub>, ya que el aumento de la concentración de EDA hasta 200 mM no incrementó la conversión de THF en p-THF (29%, entrada 8 vs 14% entrada 1).

El seguimiento cinético de la reacción a diferentes concentraciones de EDA permitió establecer que la velocidad de conversión del THF depende directamente de la concentración de EDA (entradas 7-10 de la **tabla 4.3** y **Esquema 4.11**). En una estimación grosera de parámetros cinéticos de una

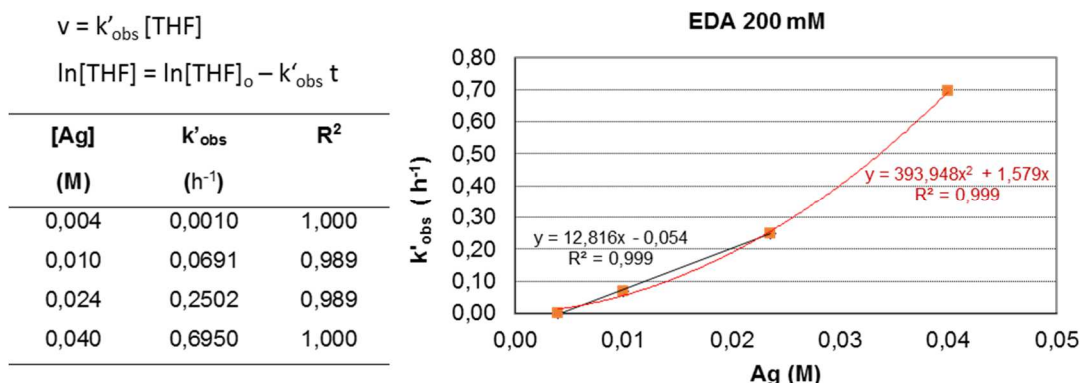
polimerización compleja como esta se aprecia en el **Esquema 4.11** que, en los instantes iniciales, la conversión del THF parece seguir una cinética de pseudo primer orden, cuyas constantes de velocidad observadas ( $k_{\text{obs}}$ ) varían linealmente con la concentración de EDA inicial empleada (**figura 4.4**).

**Figura 4.4.** Parámetros cinéticos de polimerización de THF con  $\text{AgBF}_4$  4 mM.



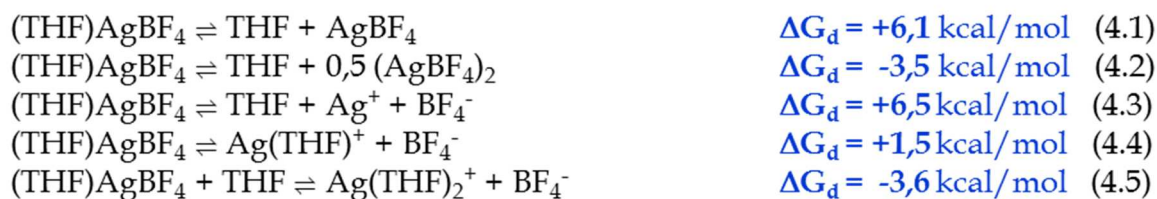
Cuando se analiza la variación de la velocidad de conversión del THF a diferentes concentraciones de metal (entradas 11-14 de la **tabla 4.3** y **figura 4.5**) igualmente se aprecia una cinética de pseudo primer orden con THF, pero las constantes de velocidad observadas ( $k'_{\text{obs}}$ ) presentan una dependencia variable con la concentración de Ag(I). En el rango 4-24 mM de  $\text{AgBF}_4$  las  $k'_{\text{obs}}$  muestran una variación lineal con la concentración total de plata ( $R^2=0,999$ , **Esquema 4.12**) mientras que al considerar concentraciones más altas (4-40 mM) la variación de  $k'_{\text{obs}}$  con  $[\text{Ag}]$  puede ajustarse cuadráticamente ( $R^2=0,999$ ). Un aumento similar de la velocidad y del rendimiento de la polimerización se observa igualmente al incrementar la concentración de las otras sales con aniones poco coordinantes  $\text{AgPF}_6$  y  $\text{AgTfO}$  (entradas 2 y 3 *vs* 15 y 16 de la **tabla 4.3**).

**Figura 4.5.** Parámetros cinéticos de polimerización de THF con AgBF<sub>4</sub> 4-40 mM y EDA 200 mM.



Los datos mostrados en la **figura 4.5** inducen a pensar en la formación de iniciadores que incluyan dos átomos metálicos. Los cálculos M06 predicen que cuando se disuelve AgBF<sub>4</sub> en THF las especies más estables en disolución serían Ag(THF)<sub>2</sub><sup>2+</sup> ≈ (AgBF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> > AgBF<sub>4</sub>(THF) > Ag(THF)<sup>+</sup> > AgBF<sub>4</sub> ≈ Ag<sup>+</sup> (**ecuaciones 4.1 a 4.5**). Lo que implica que las especies más pobladas a concentraciones totales de plata bajas serán Ag(THF)<sub>2</sub><sup>2+</sup> > (AgBF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> > AgBF<sub>4</sub>(THF) > Ag(THF)<sup>+</sup> > Ag<sup>+</sup> > AgBF<sub>4</sub>. Por tanto lo más probable es que la polimerización comience con la reacción de EDA con Ag(THF)<sub>2</sub><sup>2+</sup>, pero no sería descartable la participación de especies (AgBF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> como iniciadores de la polimerización si la concentración de sal es lo suficientemente significativa.

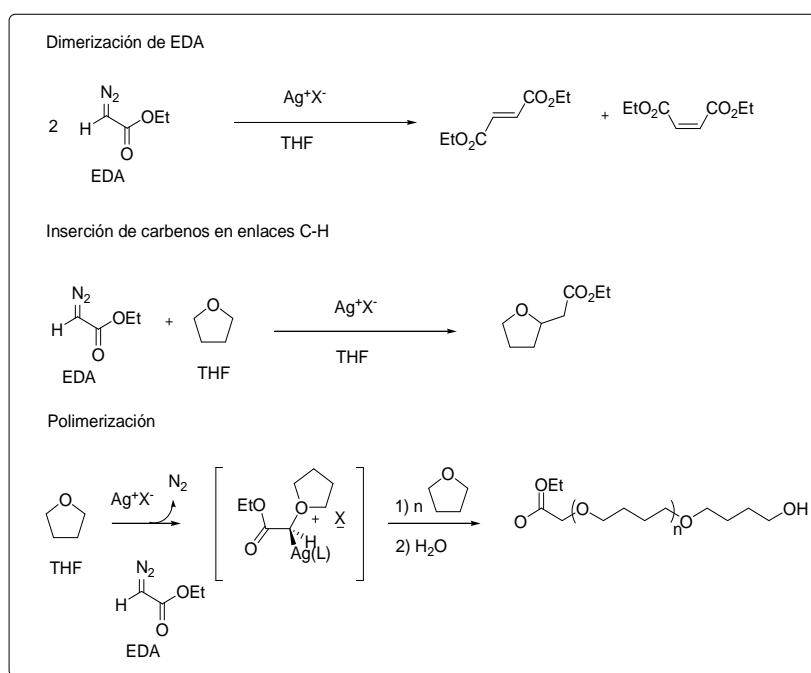
**Ecuaciones:** Energías libres estándar de disociación en THF (M06+SMD)



### 2.2.1. Estudio del mecanismo de polimerización del THF mediante cálculos DFT

Los datos cinéticos experimentales que hemos comentado permiten dibujar un mecanismo de polimerización del THF y compararlo con sus potenciales reacciones competitivas (dimerización de EDA u homodiazó acoplamiento, HDC, e inserción C-H del carbeno sobre la posición 2 del THF, **esquema 4.11**).

**Esquema 4.11.** Posibles reacciones del EDA en disoluciones de THF en presencia de sales de plata



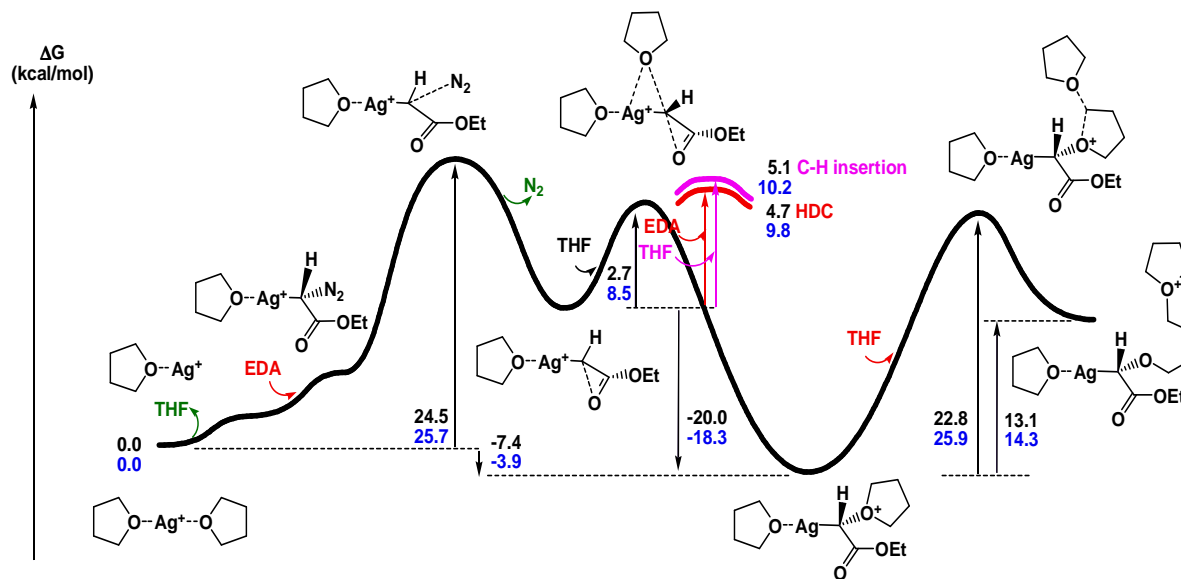
La cinética de la polimerización del THF muestra una dependencia lineal con la concentración de EDA y con la de plata a concentraciones bajas. Por tanto en la etapa limitante de la velocidad de reacción deben participar una molécula de EDA y alguna especie de plata. La cinética de polimerización también muestra una dependencia lineal con la concentración de THF, posiblemente porque la reacción ha sido realizada a la máxima concentración posible de THF (es reactivo y disolvente a la vez), luego en otra etapa limitante debe participar una molécula de THF. La combinación de estos datos y la conocida formación de

carbenos de plata al entrar en contacto la plata con EDA, nos permiten proponer el mecanismo mostrado en la **figura 4.4**.

En la **figura 4.6** se muestran las etapas de iniciación y polimerización del THF. La iniciación consiste en la formación del carbeno de plata cuyo estado de transición (TS) está marcado por la extrusión del N<sub>2</sub>. Alcanzar este TS requiere 25,7 kcal/mol de Ag desde [Ag(THF)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, la especie más abundante en disolución de THF. El proceso incluye la disociación de un ligando THF desde [Ag(THF)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, su sustitución por una molécula de EDA en la esfera de coordinación del metal y finalmente la extrusión de N<sub>2</sub> propiamente dicha. La etapa de iniciación produce un carbeno de plata altamente inestable que puede reaccionar de manera competitiva tanto con EDA como con THF para dar fumarato y maleato de etilo en el primer caso (HDC) o el producto de inserción C-H o la formación de oxonio en el segundo que es del orden de 18,3 kcal/mol más estable que el carbeno de plata (**Esquema 4.13** y **Figura 4.4**).

La formación de oxonio, y por tanto la polimerización de THF, es preferente desde el punto de vista cinético (TS 8,5 kcal/mol) frente a la inserción C-H (TS 10,2 kcal/mol). En las condiciones de altísima concentración de THF incluso la inserción de C-H también será preferente sobre la reacción HDC (TS 9,8 kcal/mol). La verdadera etapa de polimerización comienza con la reacción del oxonio de plata con una molécula de THF abriendo el ciclo y generando un nuevo oxonio que continuará la polimerización. El TS de esta etapa primigenia de polimerización (25,9 kcal/mol) es similar al TS de la etapa de extrusión del N<sub>2</sub>.

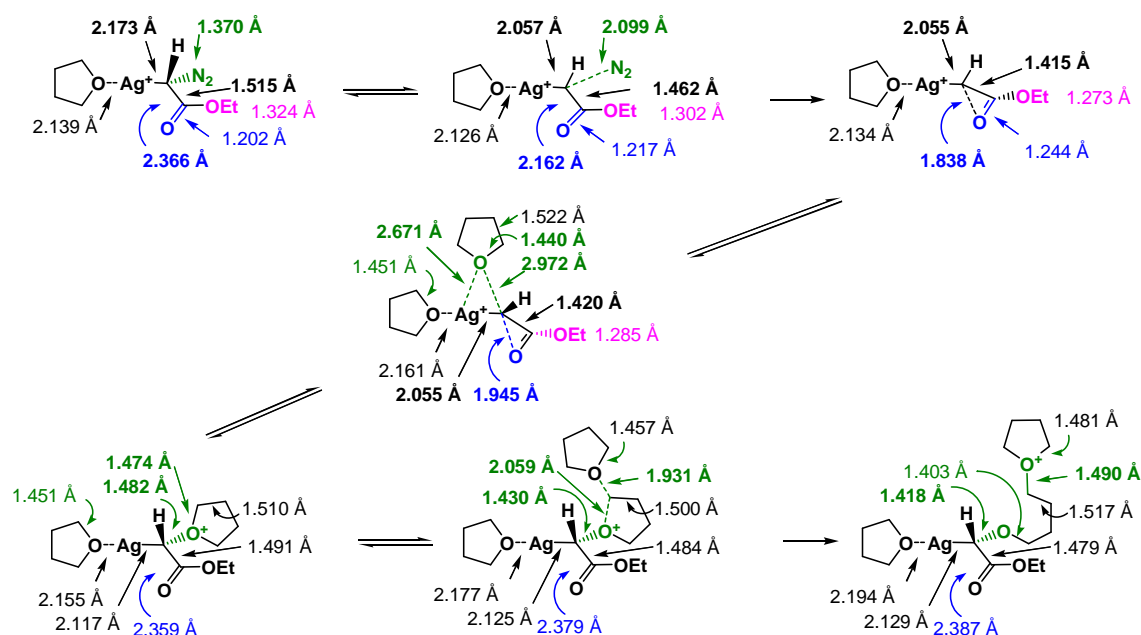
**Figura 4.6.** Diagrama energético del mecanismo de polimerización del THF a nivel IEF-PCM<sup>[306]</sup> ( $\alpha=1,4$ ) M05<sup>[165a]</sup> SDD(Ag):6-31+G(d,p)



M05/SDD:6-31+G(d,p)//mPW1PW91/SDD:6-31G(d)  
PCM M05/SDD:6-31+G(d,p)//mPW1PW91/SDD:6-31G(d)

La **figura 4.7** muestra las distancias de enlace más relevantes en los diferentes estados de transición que participan en el mecanismo polimerización. Al mismo tiempo que se produce la eliminación de nitrógeno, el oxígeno del grupo carbonilo interacciona con el carbono carbénico disminuyendo esta distancia de 2,4 a 1,8Å. La molécula de THF atacante sobre el carbeno de plata formado, se coordina con la plata pero evoluciona mediante un TS hacia el carbeno (Ag-O 2,7Å y O-Carbeno 3,0Å) para generar un oxonio tricoordinado a tres carbonos a 1,5Å bastante estable. Del cual parte la polimerización mediante el ataque nucleófilo de otro THF sobre el carbono en  $\alpha$  del oxonio abriendo el ciclo (TS O-C $\alpha$ . 1,9Å y 2,1Å) y generando un nuevo ion oxonio, que es de nuevo susceptible de reaccionar.

**Figura 4.7.** Datos geométricos de los intermedios del mecanismo de polimerización de THF

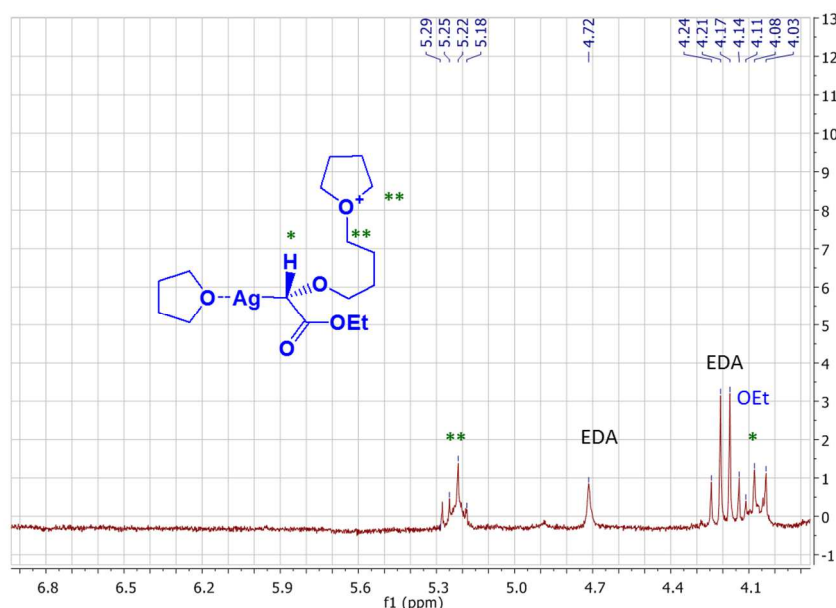


mPW1PW91/SDD:6-31G(d)//mPW1PW91/SDD:6-31G(d)

El seguimiento por  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz) del transcurso de la reacción (**Figura 4.6**) es compatible con los intermedios propuestos en el mecanismo de la **Figura 4.4**. No se observan señales correspondientes a los productos de la reacción HDC: 6,24 y 6,85 ppm características del maleato y fumarato de dietilo respectivamente. Sí que se aprecia a 4,72 ppm la señal correspondiente al EDA ( $\text{N}_2\text{CH}_2$ -) sin reaccionar y los multipletes sobre 5,2 ppm atribuibles a una suma de triplete de los  $\text{CH}_2$  adyacentes al oxonio en diferentes cadenas en formación que van acompañados de otros multipletes sobre 2,15 ppm (no mostrados en la **figura 4.8**), pero que serían atribuibles a los  $\text{CH}_2$  en  $\beta$  del oxonio<sup>[307]</sup>. Igualmente aparecen varios singletes en la región de 4,1 ppm atribuibles a  $\text{O}-\text{CH}(\text{COOEt})-\text{Ag}$  de diversas cadenas en formación. En la misma zona pudiera aparecer el H en posición 2 del furano en el producto de inserción C-H, (furan-2-il)acetato de etilo, pero no va acompañado por las señales esperables sobre 2,5 ppm de su  $\text{CH}_2-\text{COOEt}$ .



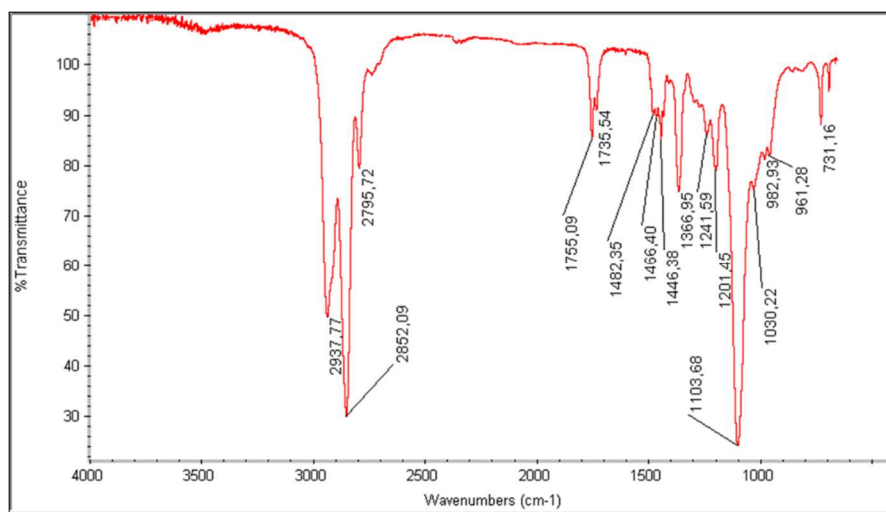
**Figura 4.8.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la polimerización del THF en  $\text{AgBF}_4$  10 mM



### 2.2.2 Caracterización del p-THF por FTIR

El espectro infrarrojo de los p-THF (**figura 4.7**) obtenidos es compatible con una sustancia que contiene los grupos éter, ester y aldehído. Además, teniendo en cuenta que ha sido obtenido mediante ATR, no es descartable la presencia de algún alcohol. La presencia de dobles enlace C=C (vibraciones de tensión de =CH- 3040-3010  $\text{cm}^{-1}$  y C=C 1690-1635  $\text{cm}^{-1}$ ) puede descartarse completamente, mientras que la presencia de grupos ácido presenta algunas dudas.

**Figura 4.9.** ATR-FTIR de p-THF obtenido en  $\text{AgBF}_4$  24 mM y EDA 200 mM



En el espectro de IR de la **figura 4.9** se observan bandas a las vibraciones indicadas:

- 3487  $\text{cm}^{-1}$  tensión O-H con intensidad débil y ancha, sería compatible con OH asociado (también pudiera ser humedad). 2938, 2852 y 2796  $\text{cm}^{-1}$  tensión C-H compatibles con O-CH<sub>2</sub>-, tanto de éster como de éter, -CH<sub>3</sub> y -CHO,
- 1755 y 1736  $\text{cm}^{-1}$  tensión C=O, compatible ester -O-CH<sub>2</sub>-C=O(OEt) la más alta y con tensión asimétrica de un grupo aldehído, CH<sub>2</sub>-CHO la más baja.
- 1482, 1466 y 1446  $\text{cm}^{-1}$  deformación C-H compatibles con O-CH<sub>2</sub>-, tanto de éster como de éter, y asimétrica de -CH<sub>3</sub>
- 1367  $\text{cm}^{-1}$  deformación simétrica C-H compatibles con -CH<sub>3</sub>
- 1242 y 1202  $\text{cm}^{-1}$  tensión C-O compatible con éster tipo -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-OEt,
- 1104  $\text{cm}^{-1}$  tensión C-O compatible con tensión asimétrica de CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-
- 1030  $\text{cm}^{-1}$  tensión C-O compatible con -CH<sub>2</sub>-OH. Presenta intensidad débil.

Como se verá más adelante, en MALDI-TOF puede intuirse la presencia de grupos ácidos que en ATR FTIR no se ven claros:

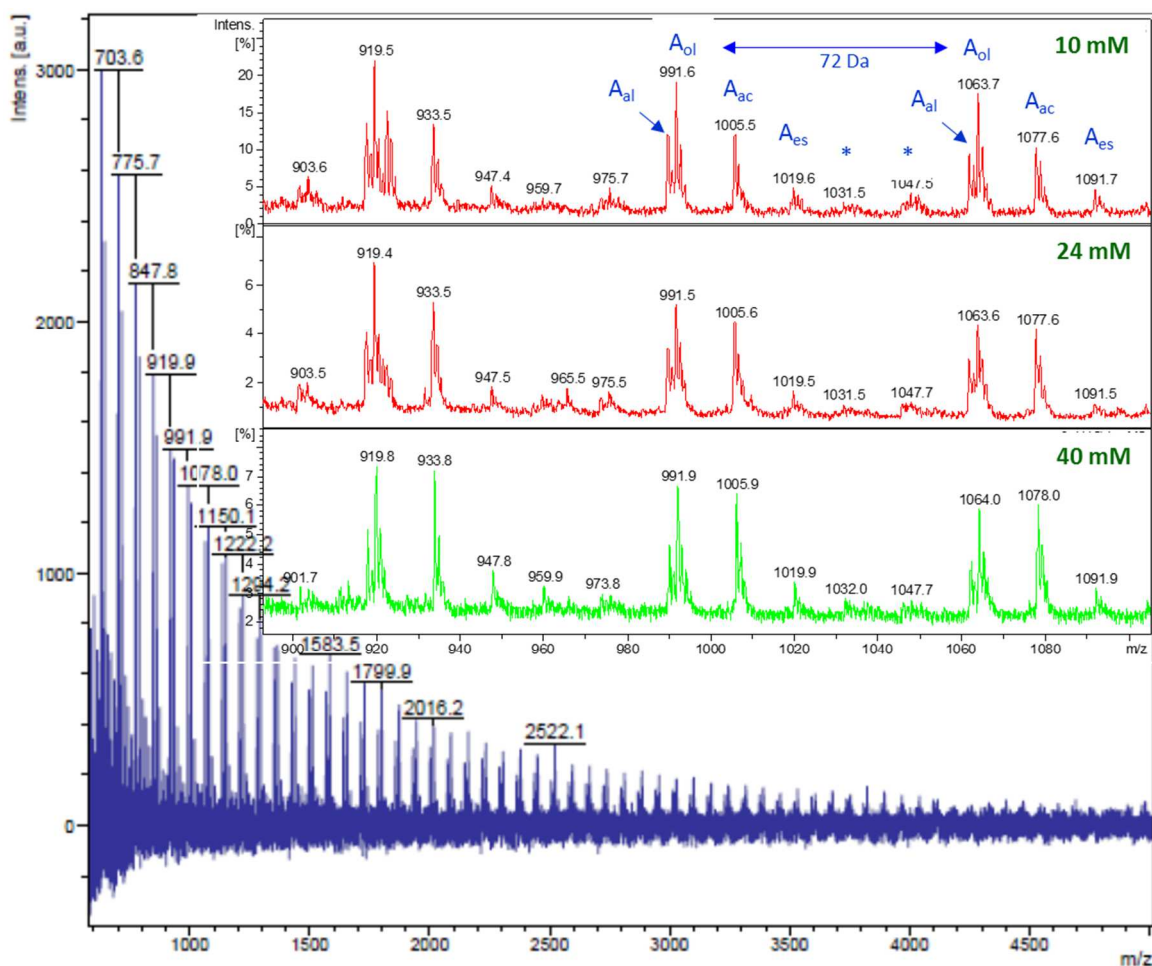
- tensión O-H asociado estaría ancha entre 3300-2500  $\text{cm}^{-1}$
- tensión C=O asociado para alquilos debería aparecer entre 1725-1700  $\text{cm}^{-1}$
- deformación fuera del plano OC-OH 960-880  $\text{cm}^{-1}$ : pTHF presenta a 983 y 961  $\text{cm}^{-1}$

### 2.2.3. Análisis MALDI-TOF del p-THF

Se analizaron las masas moleculares de los polímeros de THF mediante la técnica MALDI-TOF (*matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight*), que es la recomendada para polímeros de masas superiores a 1000 Da.<sup>[308]</sup> Como muestra la **Figura 4.8** para p-THF provenientes del tratamiento de EDA 200 mM en THF y AgBF<sub>4</sub>, aparecen varias series de masas separadas entre si por 72 Da (masa de la unidad que se repite: -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). La secuencia de especies que aparece en la figura se repite más allá de 4000 Da (> 50 unidades

monoméricas). En el espectro de masas por debajo de 800 m/z comienzan a ser apreciables señales relacionadas con la matriz utilizada (preferiblemente basada en ditranol o en ácido 2,5-dihidroxibenzóico, DHB, y usando NaTFA como agente cationizante). La variación de la concentración de sal de Ag(I) parece no influir de manera notable en la distribución de las especies observadas (**figura 4.10**). Las masas detectadas son compatibles con los iones moleculares ( $M+Na^+$ ) de las series provenientes del mecanismo de polimerización propuesto, derivadas de la terminación del proceso por tratamiento acuoso de la mezcla de reacción.

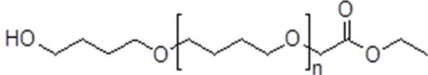
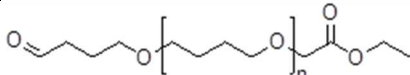
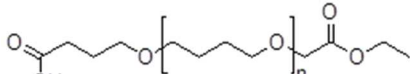
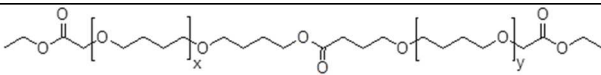
**Figura 4.10.** MALDI-TOF de p-THF obtenido apartir de EDA 200 mM en THF y  $AgBF_4$  40 mM (general y detalle), 24 mM o 10 mM.



(\*) no identificado

La serie cuyos iones moleculares que presentan mayor intensidad relativa es compatible con polímeros terminados en alcohol (**A<sub>ol</sub>**) resultantes del tratamiento con H<sub>2</sub>O del oxonio obtenido según un mecanismo de polimerización que produce oxiacetatos de etilo en un extremo de la cadena (**tabla 4.7** y **figura 4.6**). Otras dos series con secuencias de masas separadas por 72 Da son compatibles con terminaciones en aldehído y ácido (**A<sub>al</sub>** y **A<sub>ac</sub>**) y serían consecuencia de la oxidación de **A<sub>ol</sub>** en presencia del metal oxidante (Ag<sup>+</sup>) y H<sub>2</sub>O (**tabla 4.7** y **figura 4.10**). Una cuarta serie, aunque de intensidad mucho menor que las anteriores, sería compatible con la condensación en el medio de la serie de ácidos **A<sub>ac</sub>** y la de alcoholes **A<sub>ol</sub>** para dar ésteres (**A<sub>es</sub>**).

**Tabla 4.7.** Series detectadas en el p-THF (AgBF<sub>4</sub> 24 mM, EDA 200 mM) por MALDI-TOF.

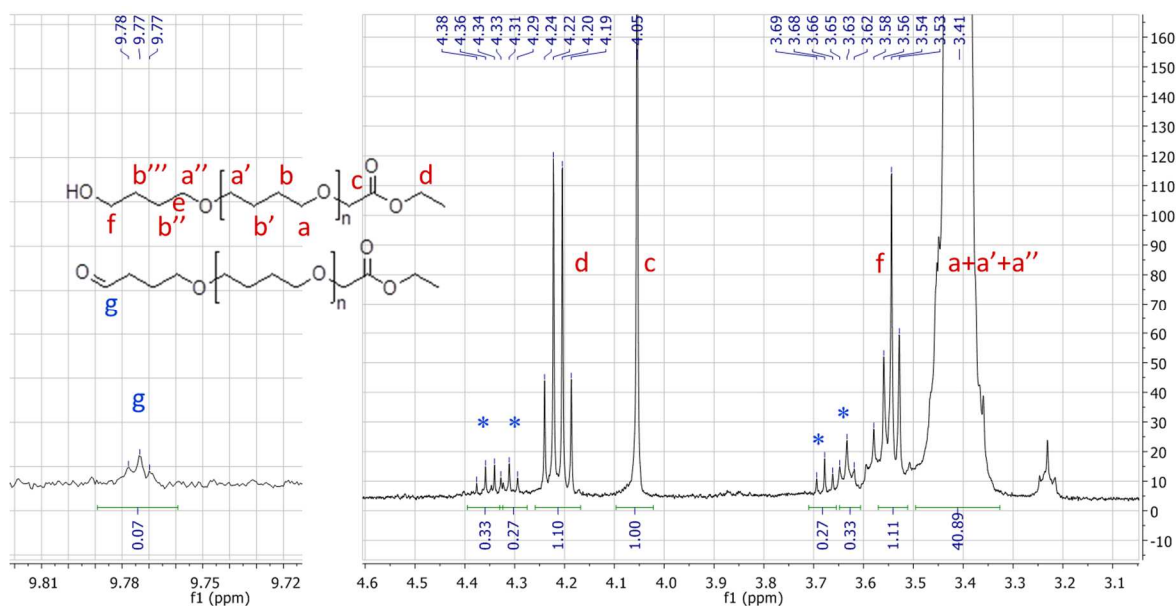
Serie	Estructura (M)	<i>m/z</i> n=11 (M+Na <sup>+</sup> )	I <sub>max</sub> n=11 (% relativo)
<b>A<sub>ol</sub></b>		991,7	(29,2)
<b>A<sub>al</sub></b>		989,7	(18,9)
<b>A<sub>ac</sub></b>		1005,7	(25,3)
<b>A<sub>es</sub></b>		1019,7 x+y=10	(9,3)

#### 2.2.4. Caracterización de los p-THF por RMN

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY de p-THF en CDCl<sub>3</sub> presentan una estructura mayoritaria que claramente corresponde con la serie **A<sub>ol</sub>**. Sin embargo se puede identificar la presencia de aldehído (serie **A<sub>al</sub>**) en una proporción de un 6% respecto al oxiacetato de etilo principal (**figura 4.11**). En el mismo detalle del espectro se pueden observar una serie de señales marcadas con un (\*) a campos más bajos que los protones del grupo oxiacetato de la serie principal (**A<sub>ol</sub>**). Los protones (\*) no deben corresponder a las series **A<sub>al</sub>** y **A<sub>ac</sub>** pues los grupos aldehído y ácido están demasiado alejados como para afectar al

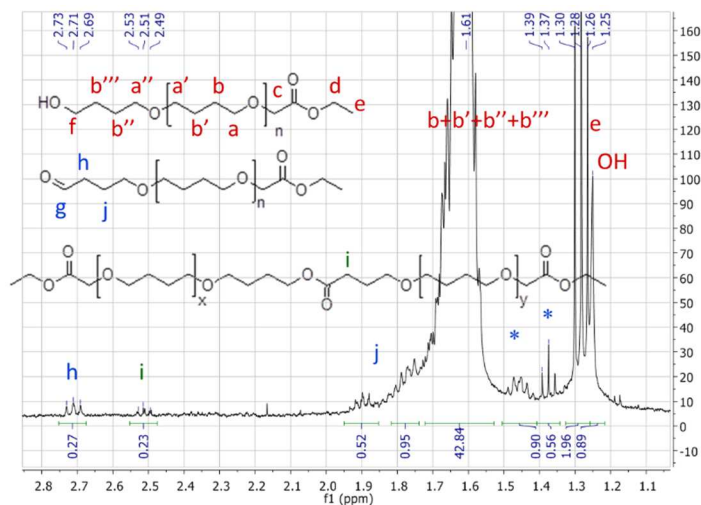
desplazamiento de los protones del oxiacetato de etilo. Tampoco corresponden a protones de (furan-2-il)acetato de etilo pues no están presentes las correlaciones esperadas. Una hipótesis plausible es que los ésteres correspondientes a los protones (\*) estén interaccionando con alguna especie derivada de la sal de plata y lo que induciría el desapantallamiento de los citados protones.

**Figura 4.11.** Detalle del espectro  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del p-THF obtenido apartir de  $\text{AgBF}_4$  24 mM y EDA 200 mM en THF.



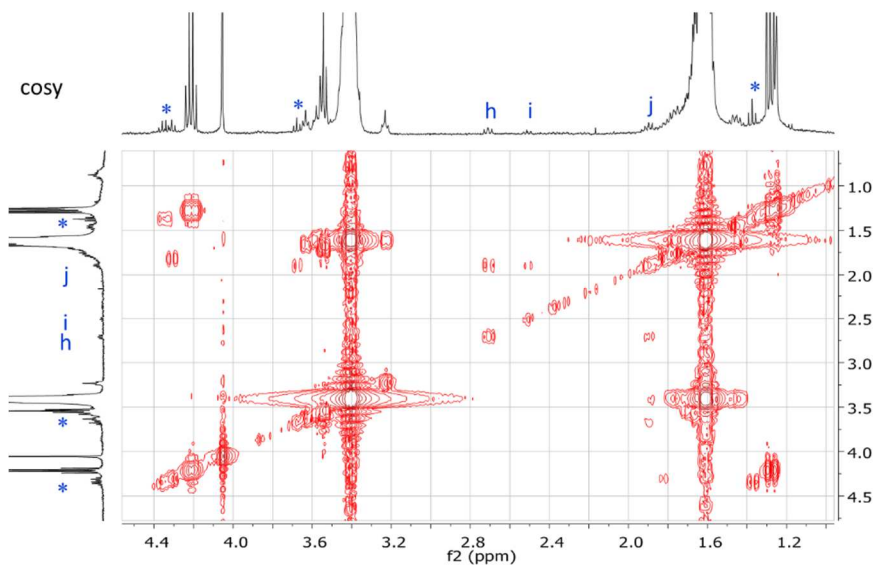
En el detalle a campos altos del mismo espectro de p-THF, se observan los desplazamientos compatibles con las terminaciones de cadena en aldehído y ácido-éster (**figura 4.12**).

**Figura 4.12.** Detalle a campos altos del espectro  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del p-THF obtenido apartir de  $\text{AgBF}_4$  24 mM y EDA 200 mM en THF.



La **figura 4.13** muestra las correlaciones entre protones H,H-COSY de las cadenas de p-THF.

**Figura 4.13.** Detalle del  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  -COSY en  $\text{CDCl}_3$  del p-THF obtenido apartir de  $\text{AgBF}_4$  24 mM y EDA 200 mM en THF.



### 2.2.5. Distribución de pesos moleculares del p-THF

El promedio de la masa molecular en masa del p-THF ( $M_w = \sum M_i^2 N_i / \sum M_i N_i$ ) se calculó mediante la técnica de cromatografía de permeación de gel con exclusión de tamaño (GPC-SEC), mientras que el promedio de la masa

molecular en número ( $M_n = \sum M_i N_i / \sum N_i$ ) se determinó, de manera más precisa, por integración en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz) del p-THF en  $\text{CDCl}_3$ . Ambos valores en kDa suelen expresarse también como  $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$  (**Tabla 4.8**).

Todos los p-THF obtenidos presentan  $M_w > 10,000$  Da, pero posiblemente el dato que más llama la atención es que presentan índices de polidispersidad ( $\text{PDI} = M_w/M_n$ ) muy elevados. De este modo, mientras que los polímeros lineales de THF resultantes de otras polimerizaciones catiónicas presentan  $\text{PDI}=1,1-1,4$ ,<sup>[300a, 303a, 309]</sup> los valores de PDI obtenidos en la polimerización iniciada por EDA y sales de Ag(I) está entre 6 y 34 (**Tabla 4.8**). Un valor tan grande de PDI induce a pensar que se obtiene un polímero con elevado grado de ramificación. Sin embargo, la explicación a las ramificaciones no puede deberse a un mecanismo radicalario, que pudiera ser inducido por la luz en presencia de sales de Ag(I),<sup>[304]</sup> pues las reacciones fueron desarrolladas en ausencia de luz.

**Tabla 4.8.** Características masa molar promedio ( $M_w$  y  $M_n$ ) y de índice de polidispersidad (PDI) de los p-THF obtenidos.

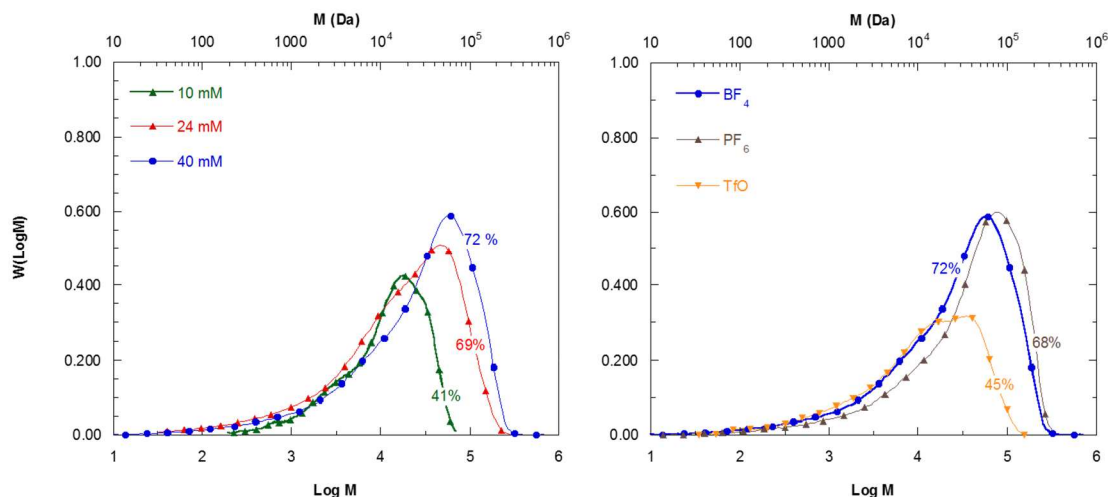
Catalizador (mM)	t (h)	Conversión (%)	$M_w$ (kDa)	$M_n$ (kDa)	PDI
AgBF <sub>4</sub> (3)	23	41	16,3	1,59	10,3
AgBF <sub>4</sub> (24)	22	69	34,4	1,73	19,9
AgBF <sub>4</sub> (40)	6	72	49,8	1,94	25,7
AgPF <sub>6</sub> (40)	1	68	64,6	1,94	33,3
AgTfO (40)	7	45	22,2	3,50	6,3

La **tabla 4.8** también muestra el hecho sorprendente de que al aumentar la concentración del iniciador aumenta  $M_w$ , cuando lo esperable es que ocurriese lo contrario. El aumento de la concentración de la sal de Ag(I) también lleva asociado una mayor conversión del THF en p-THF que sí resulta coherente. La distribución de pesos moleculares de los p-THF obtenidos (**figura 4.12**) refleja que la conversión parece ser quien gobierna el valor de  $M_w$  tanto a diferentes



concentraciones de una sal dada ( $\text{AgBF}_4$ , izquierda de la **figura 4.12**) como para diferentes contraniones (40 mM de la sal, derecha de la **figura 4.14**).

**Figura 4.14.** Distribución de masas moleculares determinadas por GPC-SEC de los p-THF obtenidos a partir de  $\text{AgBF}_4$  (izq.) y  $\text{AgPF}_6$  o  $\text{AgTfO}$  (der. 40 mM)<sup>a</sup>



<sup>a</sup>La distribución está normalizada para que las áreas debajo de cada curva sea proporcional al polímero producido (%).

Una posible hipótesis para el aumento de  $M_w$  con la concentración de  $\text{Ag(I)}$  empleada pudiera basarse en que el metal quede retenido entre las cadenas de p-THF permitiendo mantenerlas unidas mediante intensas interacciones secundarias y que, en las condiciones de determinación del GPC-SEC, aparezcan como un ente de mayor tamaño. Esto sería consistente con el desplazamiento a campos bajos de los protones próximos en RMN así como la restricción de su rotación, mientras que en las condiciones del MALDI-TOF la plata dejaría libre el p-THF. Una mayor cantidad de plata implicaría, por lo tanto, mayor número de cadenas y por tanto mayor  $M_w$ . En este sentido indicar que para otros p-THF donde se han usado sales  $\text{Ag(I)}$  está publicado que se obtienen señales muy anchas en GPC si está presente el metal.<sup>[309]</sup> Tal vez usando como terminador un haluro en lugar de solo agua permita extraer eficientemente el metal.



Por tanto puede concluirse que el THF polimeriza en presencia de carbenos de plata, pero que para hacer menos polidisperso el producto deberían ensayarse otras vías de terminación de la polimerización alternativas al tratamiento acuoso.



### **3. Parte Experimental**

#### **Procedimiento general para llevar a cabo las reacciones de inserción**

Sobre una disolución del catalizador (0,02 mmol) en THF (10 mL) agitada a 65°C se añade durante 2 h una disolución de fenildiazoacetato de metilo (176 mg, 1 mmol) y 1,3,5-trimetoxibenceno (168 mg, 1 mmol) en THF (10 mL). Periódicamente, se extraen alícuotas de la mezcla de reacción de 100 µL y se disuelven en diclorometano hasta 1 mL. Se toman 10 µL y se inyectan en GC-FID para determinar el rendimiento de reacción.

La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Eter 9:1), para obtener los productos de reacción aislados, para determinar su exceso enantiomérico mediante HPLC.

La asignación de los productos se realizó mediante el análisis de <sup>1</sup>H RMN de acuerdo con los valores descritos en la bibliografía:<sup>[310]</sup>

*sin*-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,29-7,39 (m, 5H), 4,46 (dt, J = 7,1, J = 8,3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3,81 (dt, J = 6,8, J = 8,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3,71 (dt, J = 6,9, J = 8,1 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3,67 (s, 3H), 3,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 2,12 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1,87 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1,67 (m, 1H, H<sub>3'</sub>).

*anti*-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,34-7,26 (m, 5H), 4,52 (dt, J = 7,0, J = 10,0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3,92 (dt, J = 7,0, J = 8,3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3,85 (dt, J = 6,2, J = 8,2 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 1,86 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1,69 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1,44 (m, 1H, H<sub>3'</sub>).

#### **Medida del rendimiento de reacción**

El rendimiento de la reacción de la reacción de Inserción de FDA en THF se determinó mediante cromatografía de gases, GC-FID, en un Agilent 6890 N empleando como fase estacionaria una columna TEKNOCROMA FASE

TRB-FFAP,(25 m de longitud× 0,32 mm de diámetro interno× 0,30 µm) y helio como gas portador.

Los parámetros de análisis fueron similares a los descritos en el capítulo *Instrumental y Metodología experimental* aunque variando el programa de temperaturas:

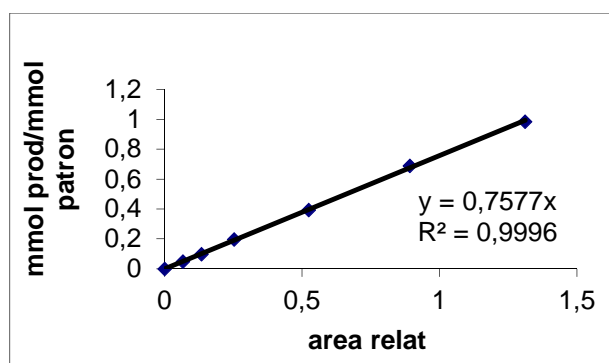
T. inicial=120°C durante 5 minutos. Incremento de 5°C/min hasta 200°C. Mantenimiento a 200°C durante 7 minutos.

Tiempos de retención:

- sin-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 16,3 min
- anti-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 16,4 min
- 1,3,5-trimetoxibenceno (patrón): 12,1 min
- Fenildiazoacetato de metilo: 10,4 min

La determinación del rendimiento para 2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo se llevó a cabo mediante la utilización de un patrón interno, 1,3,5-trimetoxibenceno. Se realizó una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas 2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo / 1,3,5-trimetoxibenceno.

Se utilizó la siguiente recta de calibrado:



Donde mmol relativos = mmol 2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo / mmol patrón (1,3,5-trimetoxibenceno)

El rendimiento de la reacción de inserción de FDA en THF se calculó a través de la ecuación:  $Rdto (\%) = 75,77 \times \text{mmol 1,3,5-trimetoxibenceno} \times (\text{area productos} / \text{área 1,3,5-trimetoxibenceno}) / \text{mmol FDA}$

La relación *sin/anti* se obtuvo comparando las áreas respectivas.

**Medida del exceso enantiomérico de la reacción de inserción de FDA en THF** La determinación de los excesos enantioméricos del par *sin* y del par *anti* de fenil(tetrahidrofuran-2-il)acetato de metilo se realizó mediante análisis de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) utilizando el cromatógrafo Agilent 1100 empleando una columna Chiralcel OD-H (0,46 cm x 25 cm) y un detector UV-Vis con  $\lambda = 220$  nm. Condiciones de operación: Eluyente: hexano/*i*PrOH (99,4/0,6). Flujo: 0,8 ml/minuto.

Los tiempos de retención fueron los siguientes:

(2*R*,*aS*)-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 16,2 minutos

Par *sin*(*unlike*)

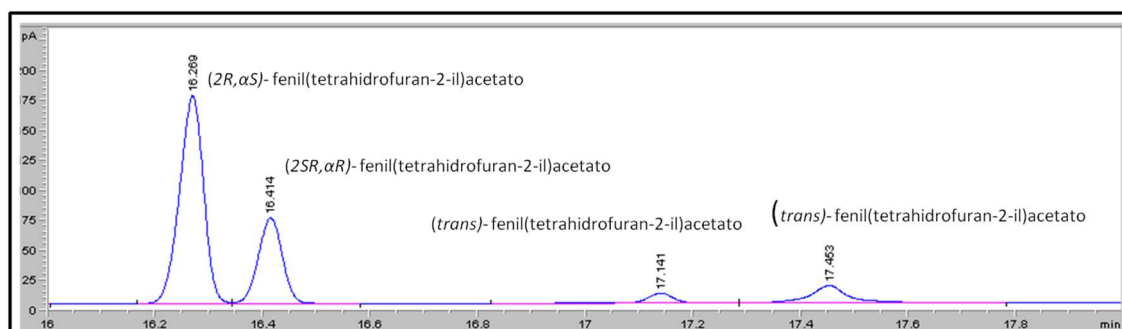
(2*SR*,*aR*)-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 16,4 minutos

(*trans*)-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 17,1 minutos

Par *anti*(*like*)

(*trans*)-2-fenil-2-(oxolan-2-il)acetato de metilo: 17,5 minutos

**Figura 4.15.** Ejemplo de cromatograma de una reacción de inserción de FDA en THF.



### 3.2.Procedimiento General para la polimerización de THF catalizada por sales de Ag(I)

Se añadió EDA (20 mM, 200 mM, 400 mM or 800 mM) sobre una disolución de la sal de plata correspondiente (2,4 u 8 mM) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente protegida de la luz. La polimerización se detuvo mediante adición de agua destilada (50 ml). La

fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Se tomó la fase organica, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró sobre lecho de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se secó el polímero a vacío obteniéndose p-THF como un sólido blanco.

$^1\text{HRMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Terminación alcohol (mayoritaria):  $^1\text{HRMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,21 (m, 1H, d), 4,07 (s, 1H, c), 3,4 (m, a+a'+a''), 1,62 (m, b+b'+b''+b'''), 1,30 (m, e), 1,27 (s, 1H, OH).

Terminación aldehído (6%):  $^1\text{HRMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,7 (m, 1H, g), 2,7 (m, 1H, h), 1,9 (m, 1H, j)

$^1\text{HRMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,5 (m, i).

FTIR (ATR) ( $\text{v cm}^{-1}$ ): 3487 (-OH), 2938 ( $\text{v O-C-H}_2\text{-CH}_2$ ), 2852 y 2796 ( $\text{v O-CH}_2$ ), 1755 y 1736 ( $\text{v C=O}$  (éster) y  $\text{v C=O}$  (aldehído)), 1482, 1466 y 1446 ( $\text{v C-H}$  (O-CH<sub>2</sub>- (éter y éster) y -CH<sub>3</sub>)), 1367 ( $\text{v C-H}$ ), 1242 y 1202  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{v C-O}$  (éster)), 1104 ( $\text{v C-O}$  (éter), 1030 ( $\text{v C-O}$  (alcohol)).

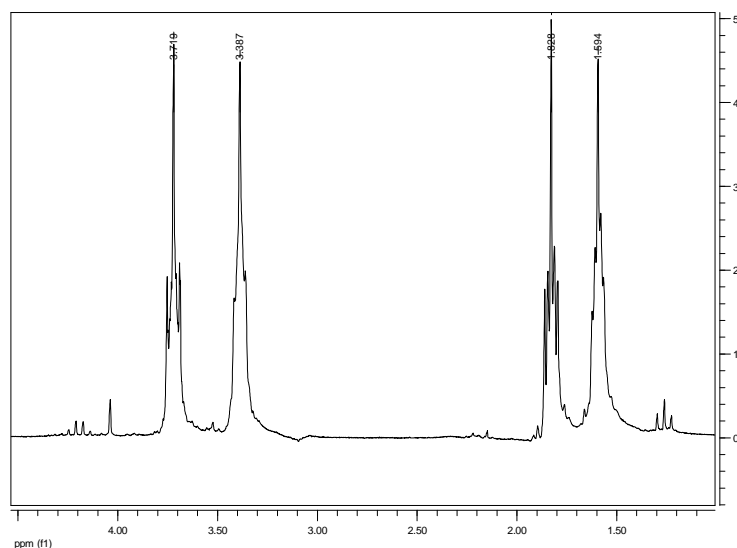
#### Estudios cinéticos y cálculo de rendimiento

Se toman 25  $\mu\text{L}$  que se disuelven en 575  $\mu\text{L}$  de  $\text{CDCl}_3$ . La reacción de polimerización se siguió mediante  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) midiendo la relación entre la integral de la señal correspondiente al O-CH<sub>2</sub> del THF ( $\delta = 3,72\text{ppm}$ .) y la señal corespondiente al O-CH<sub>2</sub> del polímero ( $\delta = 3,39\text{ppm}$ .)

Los rendimientos de las reacciones de polimerización se calcularon mediante la ecuación (4.6).

$$\text{Rendimiento de Polimerización (\%)} = \frac{\text{area pTHF (3.39 ppm)}}{\text{area pTHF (3.39 ppm)} + \text{area THF (3.72 ppm)}} \times 100 \quad (\text{ec. 4.6})$$

**Figura 4.16.** Espectro RMN registrado en el transcurso de reacción de polimerización de THF.



#### Determinación de masas moleculares

La distribución de pesos moleculares y el peso molecular en peso se determinaron mediante cromatografía de exclusión por tamaños, SEC, a temperatura ambiente. El instrumento SEC consiste en una bomba (Waters Model 510), tres columnas (Styragel HR0,5, HR1 y HR2 con una porosidad de 100 a 500 Å) y un sistema detector dual formado por un refractómetro diferencial (Waters 410) y un viscosímetro (Viscotek Model 270). La fase móvil fue THF grado HPLC con un flujo de 1 ml/min. Se utilizaron standards de poliestireno para calibrar la respuesta del aparato. Basándonos en la calibración universal, la viscosidad intrínseca del polímero por el peso molecular,  $[\eta] \cdot M$ , es función del tiempo de retención. La viscosidad intrínseca se mide directamente en el viscosímetro permitiendo determinar el peso molecular para p-THF sin utilizar las constantes de Mark-Houwink. El análisis de datos fue recogido con el sistema TriSEC® GPC. Las muestras se diluyeron en tetrahidrofurano (THF) a una concentración aproximada de 0,3 % (w/v). El volumen de muestra inyectada fue de 20 µl.

El  $M_n$  de los polímeros seleccionados se estimó a través de la relación entre las áreas  $O=C-\underline{CH_2}-O-$  (4,05 ppm) y  $O-\underline{CH_2}-$  (3,41 ppm), a partir de los espectros  $^1H$ -RMN recogidos por un espectrómetro de 400 MHz.

#### Maldi-TOF

La estructura de los polímeros se ha determinado utilizando Maldi-tof Bruker Microflex con laser de 337 nm. Se utiliza una disolución en diclorometano con una relación matriz/muestra=100. Las matrices utilizadas han sido DHB (ácido-dihidroxibenzoico), DIT (dithranol-antraceno-1,8,9-triol), DCTB (1,1-dicloro-4-terc-butilfenil-3metilbutadieno). Como agente catiónico se ha utilizado trifluoroacetato de Sodio.



## CAPÍTULO 5.

# Reacciones de Transferencia de Hidrógeno

---



## Capítulo 5: Reacciones de Transferencia de Hidrógeno

1. Antecedentes .....	337
1.1. Mecanismo de la Reacción de transferencia de hidrógeno.....	337
1.2. Catalizadores Ru(II)-NHC en la reacción de Transferencia de Hidrógeno .....	342
2. Resultados y discusión .....	352
2.1. Reacciones catalizadas por los complejos Ru(II)-NHC bidentados aquirales tipo “half-sandwich” .....	352
2.1.1. Estudios cinéticos y mecanismo de reacción.....	355
3. Parte Experimental .....	365



## **1. Antecedentes**

La reacción de transferencia de hidrógeno, TH, es una alternativa de gran interés a la hidrogenación catalítica convencional ya que permite utilizar alcoholes secundarios como fuente de hidrógeno, evitando los riesgos asociados a la manipulación de hidrógeno gas en la hidrogenación catalítica convencional. En los últimos años esta reacción está viviendo su época dorada.<sup>[311]</sup>

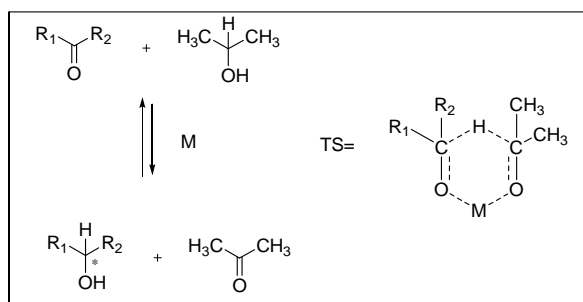
Esta metodología ha sido estudiada ampliamente especialmente, aplicada a la reducción de cetonas<sup>[23, 135g, 312]</sup> debido a que la activación de alcoholes sustituye al uso de agentes alquilantes tóxicos sobre aldehídos o cetonas.<sup>[134c]</sup> De este modo, el 2-propanol es sin duda el alcohol más utilizado como fuente de hidrógeno pues es estable, fácil de manejar, barato, no tóxico y disuelve gran cantidad de compuestos orgánicos. Además, el producto de oxidación del 2-propanol tras el ciclo catalítico es acetona, que a las temperaturas habituales de reacción se elimina del medio de reacción desplazando el equilibrio hacia la formación de productos. Tal y como se verá en el mecanismo de reacción, el uso de complejos de metales de transición como catalizadores de la reacción de TH aumenta enormemente la versatilidad del proceso. Los catalizadores más utilizados incluyen ligandos tipo fosfina<sup>[313]</sup> y de tipo N dadores básicos<sup>[132e, 314]</sup> siendo los metales más empleados Ru(II),<sup>[22, 313b, 315]</sup> Rh(I)<sup>[316]</sup> e Ir(I),<sup>[317]</sup> cuyos complejos han mostrado gran eficacia, tanto en fase homogénea<sup>[318]</sup> como soportados<sup>[319]</sup> e incluso en la versión asimétrica de la reacción, ATH, o empleando agua como disolvente.<sup>[320]</sup>

### **1.1. Mecanismo de la Reacción de transferencia de hidrógeno**

La transferencia de hidrógeno desde alcoholes secundarios a cetonas, denominada clásicamente, reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley<sup>[313b]</sup> es catalizada por alcóxidos metálicos, motivo por el cual es preciso el uso de una base inorgánica, habitualmente KOH, NaOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,<sup>[321]</sup> para que se produzca la reacción.

Existe cierta controversia en cuanto al mecanismo de la reacción de transferencia de hidrógeno.<sup>[307]</sup> Así, en uno de los primeros mecanismos de reacción propuestos, el estado de transición consistiría en un ciclo de seis miembros en el que el centro metálico aparece coordinado tanto al oxígeno proveniente del alcóxido como al del compuesto carbonílico, lo que activaría el carbono carbonílico que es atacado por el hidrógeno en alfa del alcóxido. (Esquema5.1).<sup>[322]</sup>

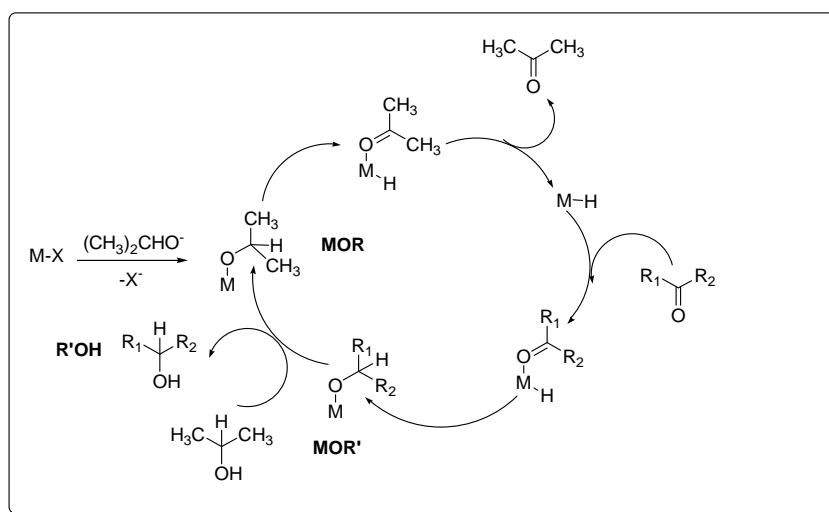
**Esquema 5.1.** Mecanismo clásico de la reacción de TH



A día de hoy, el mecanismo de reacción más comúnmente aceptado (Esquema 5.2), implica la reacción de una base con el alcohol que generaría un alcóxido (*e.g.* isopropanol para generar isopropóxido). Dicho alcóxido reaccionaría con un complejo metálico,  $MX$  ( $X$  es un ligando aniónico, normalmente un halogenuro y el resto de ligandos no se identifican) desplazando a  $X$  para generar un nuevo complejo alcóxido-metal ( $MOR$ ) en el que el hidrógeno en alfa del alcóxido migraría para coordinarse al centro metálico formando un intermedio de tipo metal-hidruro.<sup>[323]</sup> Seguidamente se produciría la eliminación reductiva de una cetona (acetona en el caso de utilizar 2-propanol), obteniéndose un hidruro metálico  $M-H$ . La coordinación al centro metálico de la cetona a reducir a través del oxígeno del grupo carbonilo activaría su carbono carbonílico que sería atacado por el hidruro del metal resultando un nuevo alcóxido metálico ( $MOR'$ ). Finalmente, se da el intercambio de ligando del centro metálico con el alcohol que se usa como fuente de hidrógeno  $ROH$  (normalmente 2-propanol), liberándose el alcohol generado  $R'OH$  y formándose de nuevo  $MOR$  que continuaría el ciclo.

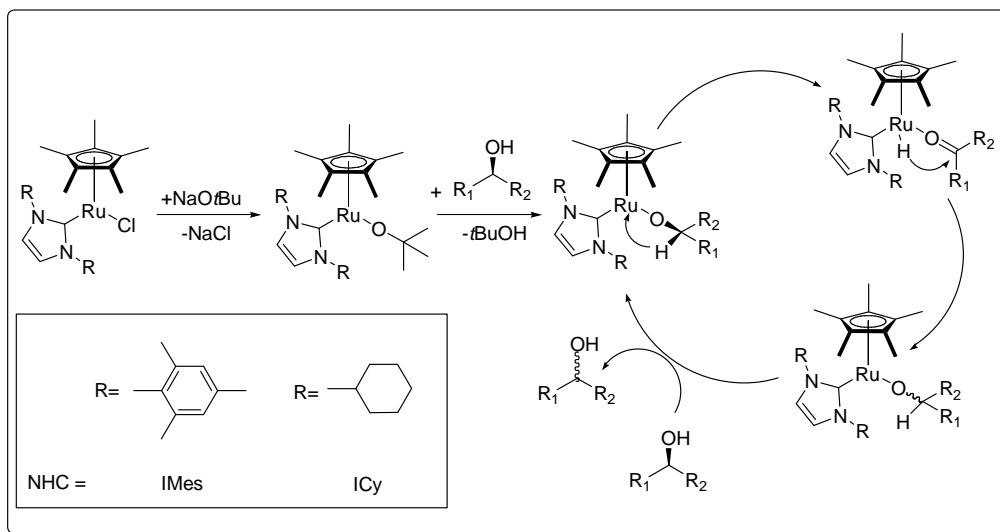
Este ciclo catalítico requiere la generación de una vacante de coordinación en el centro metálico en posición *cis* a la que ocupa el alcóxido (*i.e.* la que ocupaba el ligando aniónico  $X^-$  en el complejo  $MX$  original). De acuerdo con este mecanismo de reacción, los factores clave que determinan la eficiencia de la reacción son la capacidad del centro metálico para formar alcóxidos e hidruros así como su acidez de Lewis para complejar cetonas. El papel de la base, en principio, no es otro que aumentar la concentración del anión 2-propóxido.<sup>[324]</sup>

**Esquema 5.2.** Mecanismo de reacción para la TH.



Una variante de la reacción de TH es la racemización de alcoholes secundarios catalizada por complejos de Ru con 16 electrones<sup>[325]</sup> que seguiría un mecanismo similar a través de un intermedio Metal-hidruro (**Esquema 5.3**). En este caso, el alcóxido quiral se coordina al centro metálico y se produce la transferencia de su hidrógeno alfa al centro metálico, resultando en un hidruro metálico coordinado a una cetona. Finalmente, el hidruro se adicionaría sobre el carbono carbonílico dando lugar a la racemización.<sup>[325a]</sup>

**Esquema 5.3.** Racemización de alcoholes catalizada por complejos de rutenio.

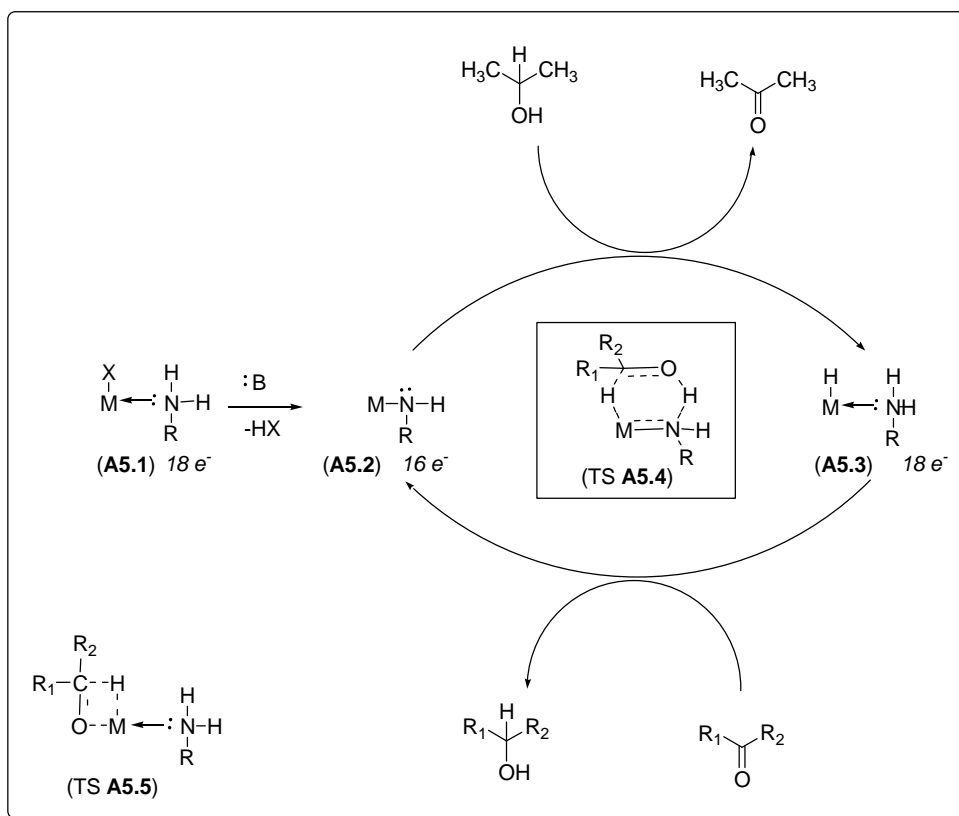


Finalmente se ha descrito un mecanismo alternativo para la reacción de TH catalizada por complejos de metales de transición con aminas primarias o secundarias (**Esquema 5.4**).<sup>[326]</sup> La reacción en sí comenzaría con un alcóxido metálico, por ejemplo de rutenio (**A5.1**) ( $\text{X=OR}$ ) que no sería catalíticamente productivo y tras reaccionar con la amina coordinada formaría el correspondiente amiduro **A5.2**, verdadero catalizador de la deshidrogenación, y liberaría una molécula de alcohol. La especie **A5.2** presenta 16-electrones en la esfera de coordinación del centro metálico pero es, en esencia, un híbrido de resonancia con especies de 18 electrones por la participación del par de electrones solitario del nitrógeno. El nitrógeno de la amida en **A5.2** jugaría un papel crucial ya que aceptaría el protón del grupo hidroxilo del isopropanol mientras que el protón en alfa del alcohol se cedería al metal (**TS A5.4**) para generar la especie de 18 electrones **A5.3**, verdadero catalizador de la hidrogenación, y liberando acetona. En el proceso de hidrogenación, la cetona a hidrogenar interactuaría con **A5.3**, mediante el mismo **TSA5.4**, transfiriéndose el hidruro coordinado al metal y el amínico resultando el correspondiente alcohol y la especie de 16 electrones **A5.2** que continuaría el ciclo catalítico. En este mecanismo la transferencia de hidrógeno se realiza preferentemente sin



coordinación del oxígeno del alcohol o la cetona al metal (vía TS A5.4), ya que el TS A5.5 (preferente cuando no hay aminas coordinadas) está energéticamente más desfavorecido. Ello explicaría la mayor actividad catalítica de los complejos de rutenio con ligandos del tipo  $\beta$ -aminoalcohol o N-tosiletilendiaminas.

**Esquema 5.4.** Mecanismo TH para complejos metálicos con aminas primarias y secundarias.

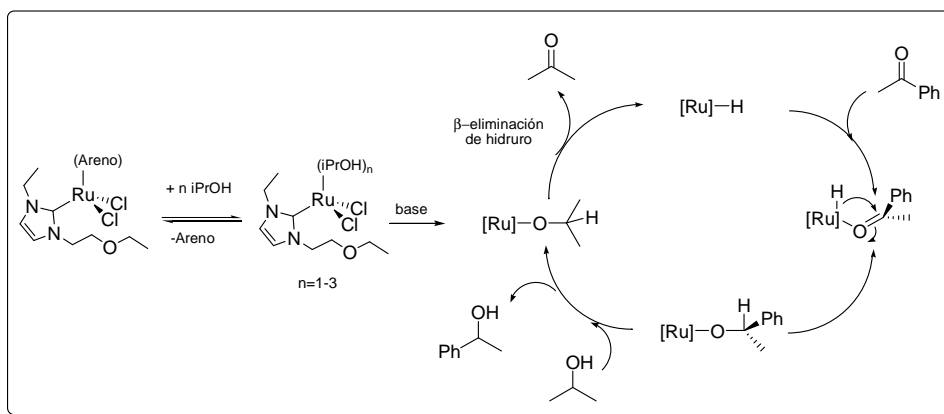


Sin embargo, cuando se sustituyen los  $\beta$ -aminoalcoholes por ligandos bidentados  $\beta$ -amina-NHC en complejos de rutenio, los catalizadores de TH resultantes parecen seguir el mecanismo de  $\beta$ -eliminación de hidruro del **esquema 5.2** en lugar del pericíclico fuera de la esfera de coordinación del metal propuesto en el **esquema 5.4**.<sup>[15, 299]</sup>

Un completo estudio de la reacción de TH catalizada por complejos neutros de tipo  $\text{RuCl}_2(\text{areno})(\text{NHC})$ <sup>[305]</sup> ha permitido establecer que, en este caso, las especies activas no se obtienen tras la disociación del haluro y la ocupación de la vacante de coordinación generada por el isopróxido sino por la

disociación del areno que es sustituido por el isopropanol (**esquema 5.5**). El alcohol produciría isopropóxido por la acción de la base y se produciría un complejo, no especificado, que generaría el ciclo catalítico similar a los descritos anteriormente. Las etapas lentas de la reacción serían la disociación del areno y la transferencia del hidruro al carbonilo.<sup>[305]</sup>

**Esquema 5.5.** Mecanismo de reacción para la TH catalizada por complejos de tipo  $\text{RuCl}_2(\text{areno})(\text{NHC})$ .



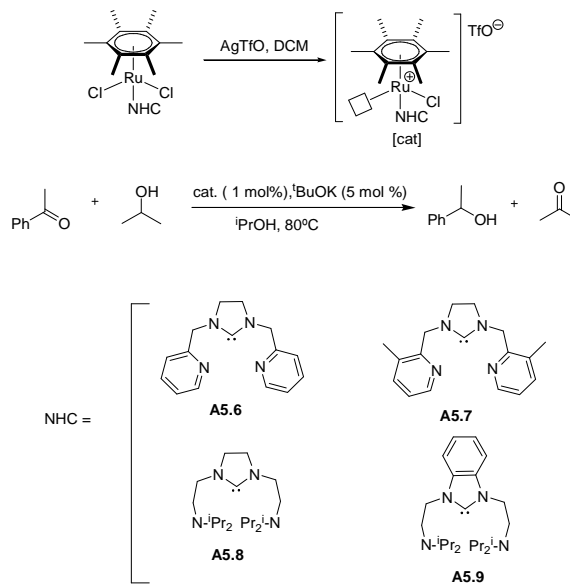
## 1.2. Catalizadores Ru(II)-NHC en la reacción de Transferencia de Hidrógeno

Los complejos de Ru(II) figuran entre los catalizadores más efectivos en reacciones como la  $\beta$ -alquilación de alcoholes.<sup>[327]</sup> así como en la reducción asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno desde alcoholes.<sup>[328]</sup> De entre estos complejos de Ru(II), los de tipo NHC-Ru(II) son muy efectivos en las reacciones de TH,<sup>[114a, 132, 243a, 329]</sup> aunque de momento no se han aplicado con éxito en la versión asimétrica de la reacción.

La mayoría de complejos NHC-Ru (II) cuenta con una sola unidad de ligando carbénico NHC acompañada de otro ligando hemilabil.<sup>[132a, 132c, 132d, 330]</sup> Este es el caso de los complejos  $\text{RuCl}_2(\text{areno})(\text{NHC})$  empleados en la TH de isopropanol a acetofenona (**Tabla 5.1**). Estos complejos son activados mediante tratamiento con un equivalente de AgTfO que genera una vacante de coordinación estabilizada presumiblemente por dicha posición hemilábil para

dar, en presencia  $t\text{BuOK}$ , rendimientos cuantitativos tras 12 horas de reacción.<sup>[132a]</sup>

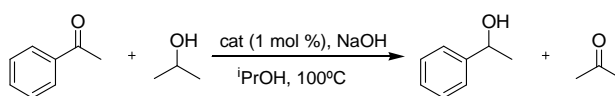
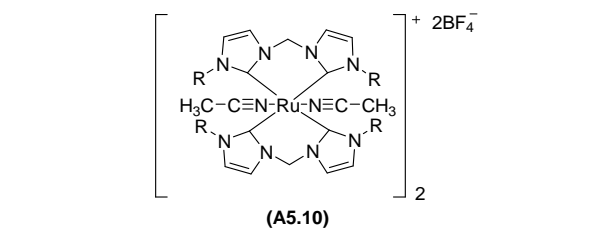
**Tabla 5.1.** Catalizadores monodentados de Ru(II) basados en ligandos NHC monodentados utilizados en la reacción de transferencia de hidrógeno.



Cat.	Conv(%)
A5.6	97
A5.7	97
A5.8	98
A5.9	95

Como es de esperar, la estabilidad de los complejos NHC-Ru(II) es mayor cuando se utiliza un ligando de tipo quelato. Recientemente se han descrito complejos de rutenio(II) que contienen dos ligandos quelato de tipo bis(NHC) con un puente metileno y dos acetonitrilos con disposición *trans* que ocupan el resto de las vacantes de coordinación.<sup>[331]</sup> Dichos complejos muestran una buena actividad catalítica con conversiones del orden del 98% tras 5 minutos de reacción al 1% de catalizador (**Tabla 5.2**), aunque con cargas menores (0,001 mol%) la actividad disminuye considerablemente.

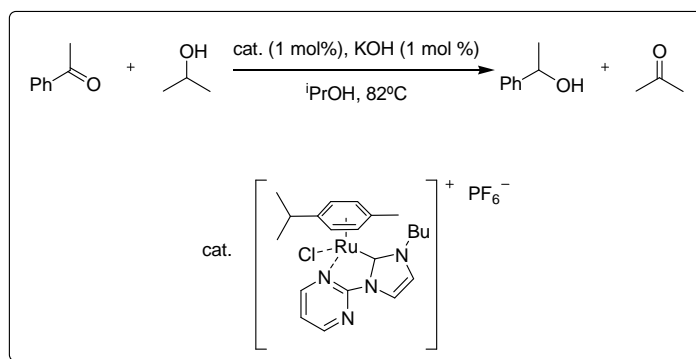
**Tabla 5.2.** Complejos quelatos de rutenio (II) con ligandos bis(NHC) en la reacción de TH.



cat	Cetona	t(min)	Conv(%)
A5.10	Ciclohexanona	5	100
A5.10	Acetofenona	30	99
A5.10	Benzofenona	80	99

Si dicho quelato cuenta con un ligando hemilábil, esto redunda además en una buena actividad catalítica. Concretamente los complejos de rutenio e iridio con ligandos NHC-pirimidina bidentados son estables al aire<sup>[23]</sup> y activos en la TH de isopropanol en presencia de KOH con rendimientos del 98% (acetofenona) y 99% (ciclohexanona) aunque con tiempos de reacción relativamente largos en el casos de los catalizadores de rutenio (**Esquema 5.6**).

**Esquema 5.6.** Reacción de TH catalizada por complejos Ru-NHC-pirimidina.

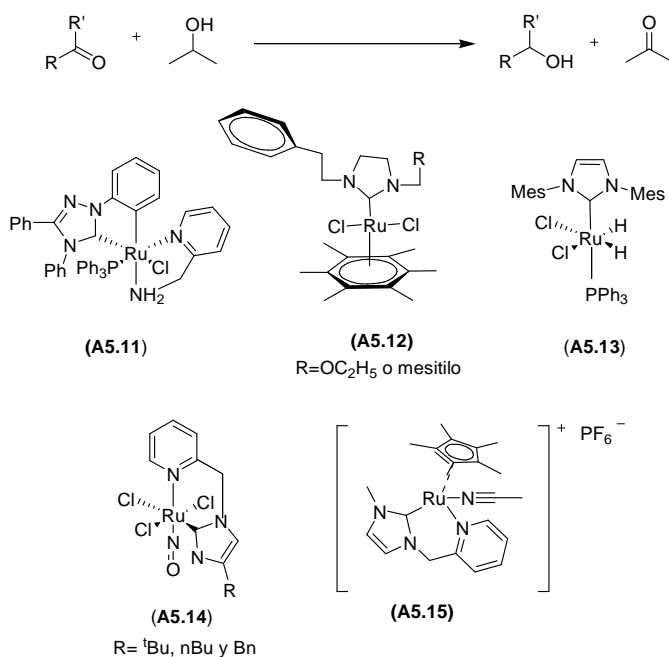


Se han descrito otros complejos de tipo Ru-NHC en la reacción de TH (**tabla 5.3**)<sup>[132d, 132e, 313a, 314, 332]</sup> Los complejos de tipo RuCl<sub>2</sub>(NHC)areno (**A5.12**)<sup>[132d]</sup> y Ru(Imes)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO(H)<sub>2</sub> (**A5.13**)<sup>[332]</sup> al 1% dan conversiones de entre el 88-95% en la reducción de acetofenona tras 12 horas a 82°C y conversiones del orden del 73% tras 12h a 50°C al 2% de catalizador. Los

complejos de rutenio con ligandos nitrosilo y 2-piridilmetil-NHC (**A5.14**) catalizan la reacción a un 96% con cargas de catalizador relativamente bajas, 0,4% en 6 horas.<sup>[132e]</sup> Sin embargo, los complejos que muestran una mayor actividad son los quelatos de Ru con ligandos NHC-arilo ciclometalados combinados con un ligando hemilabil (piridin-2-il)metilamina (**A5.11**) que proporcionaron valores de TOF de hasta 110000 h<sup>-1</sup>.<sup>[313a, 314]</sup>

Recientemente, se han descrito complejos [RuCl(2-piridilmetil-NHC)(cym)]PF<sub>6</sub> similares a los descritos en el capítulo 3 como catalizadores de la transferencia de hidrógeno. El complejo **A5.15** resultó ser el más activo rindiendo el 93% en la transferencia de hidrógeno de 2-propanol a acetofenona tras 1 h con una carga de catalizador del 0,1%.<sup>[132f, 133b]</sup>

Tabla 5.3.



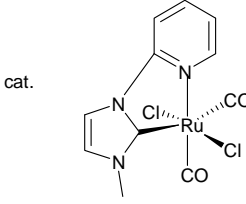
cat	t(h)	T(°C)	%cat	Conv(%)
<b>A5.11</b>	0,08	82	0,05	99
<b>A5.12</b>	12	82	1	88-95
<b>A5.13</b>	12	50	2	73
<b>A5.14</b>	6	82	0,4	96
<b>A5.15</b>	1	82	0,1	93

Los complejos de Ru(II) con ligandos NHC-piridina y CO en disposición *trans* han resultado ser eficientes no solo en la reacción de TH de isopropanol a acetofenona sino también con otras cetonas como ciclohexanona, 4-cloro acetofenona y 2-heptanona con conversiones prácticamente cuantitativas tras 1 hora de reacción al 0,4 % de carga (**tabla 5.4**);<sup>[244]</sup> Sin embargo, el complejo presenta un actividad moderada en la TH a cetonas ricas en densidad electrónica como 4-metoxiacetofenona (79% tras 2 h) o 2,4,6-trimetil acetofenona.

**Tabla 5.4.** TH catalizada por complejos de [RuCl<sub>2</sub>(piridina-NHC)(CO)<sub>2</sub>].

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{cat. (0,4 mol \%), KOH (10 mol \%)}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$$

cat.



$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_5\text{H}_{10} \xrightarrow{\text{cat. (0,4 mol \%), KOH (10 mol \%)}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_5\text{H}_{10}$$

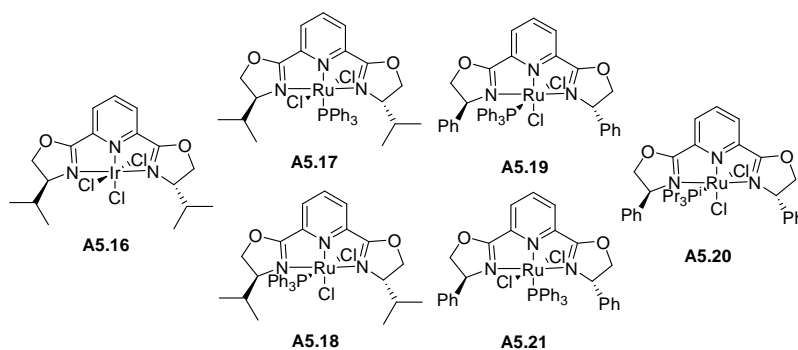
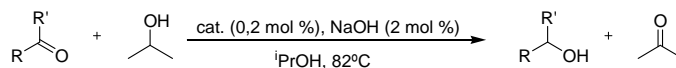
Cetona	t(h)	Conv(%)
acetofenona	1	95
4-cloroacetofenona	1	96
4-metoxiacetofenona	1	72
2,4,6-trimetil acetofenona	1	35
ciclohexanona	1	99
2-heptanona	1	91

A pesar de que la transferencia de hidrógeno a cetonas utilizando 2-propanol como dador de hidrógeno es una reacción bien estudiada, se han descrito pocos ejemplos de reacciones asimétricas de este tipo catalizadas por complejos quirales. Uno de los principales problemas para la obtención de alcoholes quirales mediante transferencia de hidrógeno es inherente a la reversibilidad de la reacción, que puede disminuir la conversión de la correspondiente cetona y posibilitar en algunos casos la racemización.<sup>[333]</sup>

Se ha descrito la utilización de complejos de iridio(I), iridio(III) o rutenio(II) con los ligandos quirales (*S,S*)-*i*Pr-*pybox* y (*R,R*)-Ph-*pybox* como catalizadores en la transferencia de hidrógeno asimétrica de alcoholes a cetonas.

Utilizando el complejo de iridio(III) con (S,S)-iPr-pybox  $[\text{IrCl}_3\text{N,N,N-(S,S)-iPr-pybox}]$  (A5.16) se obtienen conversiones en torno al 97% y enantioselectividades del 65% en la reacción de transferencia de hidrógeno a acetofenona en 1 hora de reacción a 82°C utilizando una carga de catalizador del 0,2% (tabla 5.5). En cambio, los catalizadores de rutenio(II) *trans* y *cis*  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)\text{N,N,N-(S,S)-iPr-pybox}]$  (A5.17) y (A5.18) son menos activos que los de iridio en la transferencia de hidrógeno de 2-propanol a acetofenona rindiendo el 56 y 50% con una enantioselectividad del 16 y 2% en las mismas condiciones de reacción (tabla 5.5). Si bien, los catalizadores de Ru(II) más activos en esta reacción son los derivados *cis*-Ph-pybox. En concreto los complejos *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)\text{N,N,N-(S,S)Ph-pybox}]$  (A5.19) y *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)\text{N,N,N-(S,S)Ph-pybox}]$  (A5.20) conducen a conversiones casi cuantitativas en menos de cinco minutos y en el caso de *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)\text{N,N,N-(S,S)Ph-pybox}]$  (A5.19) con alta enantioselectividad (92%) mientras que con *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)\text{N,N,N-(S,S)Ph-pybox}]$  (A5.21) tras 1 hora de reacción se mide una conversión del 90% y una enantioselectividad del 80% (Tabla 5.5). Una combinación de las propiedades estéricas y electrónicas tanto de las fosfinas utilizadas como de cetonas parecen ser la clave para obtener los mejores resultados en cuanto a inducción de asimetría.

**Tabla 5.5.** Resultados de ATH con complejos de ligandos tipo pybox de Iridio y Rutenio.



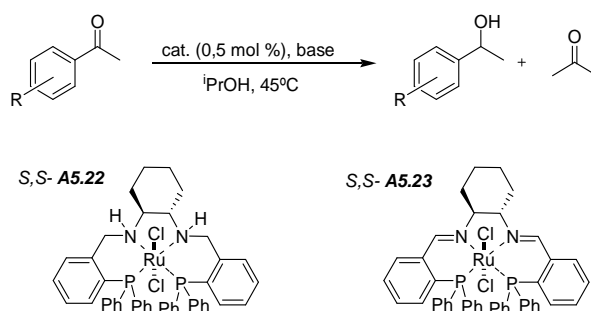
cat	t(h)	Rdto(%)	ee(%)S
A5.16	1	97	65
A5.17	2	56	16
A5.18	2	50	2
A5.19	0,08	96	92
A5.20	0,08	96	61
A5.21	1	90	80

Uno de los ejemplos más conocidos en la reacción de transferencia de hidrógeno asimétrica es el catalizador de Noyori, que consiste en complejos de Ru(II) con ligandos tetradentados tipo difosfina/diamina con simetría  $C_2$ .<sup>[313b, 334]</sup> La reducción con isopropanol de varios derivados de acetofenona con el complejo (A5.22) al 0,5% a 45°C proporcionó los correspondientes alcoholes con elevados rendimientos y enantioselectividades del orden del 97% ee (Tabla 5.6). En este caso, parece ser que la conversión y la enantioselectividad dependen del impedimento estérico del sustrato y de las propiedades electrónicas de los sustituyentes en el anillo del derivado de acetofenona. Aunque, tal y como se ha citado anteriormente el hecho de que la transferencia de hidrógeno sea reversible es un impedimento para la obtención de buenas enantioselectividades, el complejo *S,S*-(A5.22) cataliza la deshidrogenación de (*R*)-1-feniletanol 100 veces más rápido que la de (*S*)-1-feniletanol que a su vez es



mucho más lenta que la reducción de acetofenona, por ello el control cinético de la reacción proporciona la enantioselectividad del catalizador. El complejo *S,S*-(**A5.23**), que presenta una estructura similar a *S,S*-(**A5.22**) pero cambia el grupo amino por imino, resultó ser mucho menos activo rindiendo el (*R*)-alcohol con tan solo un 3% de rendimiento y el 18% *ee*, lo que está de acuerdo con el mecanismo propuesto en el **esquema 5.4**

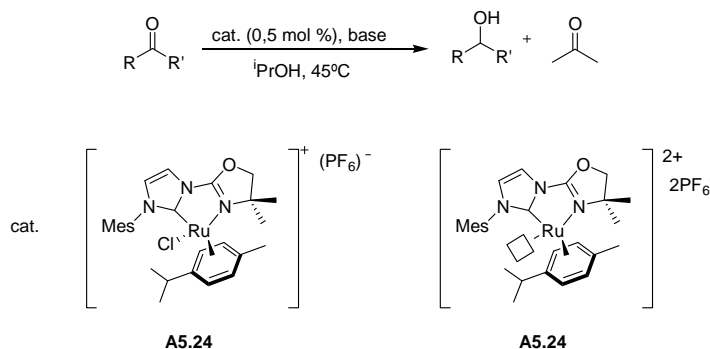
**Tabla 5.6** Catalizador de Noyori en la ATH de acetofenona con isopropanol



cat	Sustituyente acetofenona	Conv(%)	ee% ( <i>R</i> )
<b>A5.22</b>	H	99	97
<b>A5.22</b>	<i>m</i> -Cl	99	94
<b>A5.22</b>	<i>p</i> -Cl	95	94
<b>A5.22</b>	<i>p</i> -F	97	80
<b>A5.22</b>	<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	74	93
<b>A5.22</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	67	58
<b>A5.23</b>	H	3	18

Los complejos de Ru-NHC-oxazolina fueron poco activos en la reducción de acetofenona con conversiones del 10% (**Tabla 5.7**) y prácticamente inactivos con cetonas más voluminosas como la pinacolona.<sup>[114a]</sup> Sin embargo, cuando se generó una especie dicatiónica *in situ* a partir del complejo (**A5.24**) mediante tratamiento con AgPF<sub>6</sub>, se obtuvieron conversiones de hasta el 99% de la cetona.

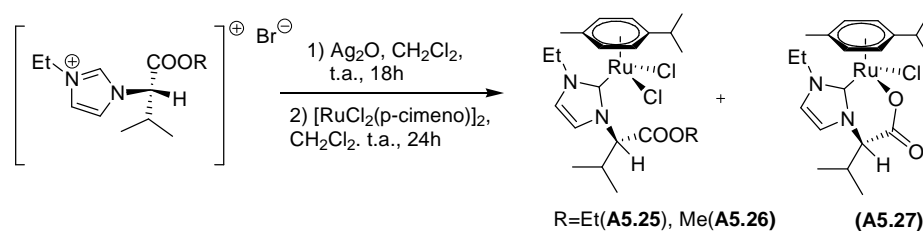
**Tabla 5.7.** Catalizadores Ru(II) con ligandos mixtos NHC-oxazolina en reacciones de TH con isopropanol.



cat	Cetona	Aditivo	t(h)	Conv(%)
A5.24	Acetofenona	---	24	10
A5.24	Acetofenona	AgPF <sub>6</sub>	9	32
A5.24	Acetofenona	AgPF <sub>6</sub>	24	99
A5.24	2-Octanona	AgPF <sub>6</sub>	24	84
A5.24	Pinacolona	AgPF <sub>6</sub>	24	0

Más recientemente, se han descrito complejos de rutenio quirales con ligandos NHC con un sustituyente quiral y un grupo carboxilato libre (**A5.25**), (**A5.26**) o coordinado al Ru (**A5.27**).<sup>[335]</sup> Estos se prepararon mediante transmetalación con Ag<sub>2</sub>O y [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> a partir de las correspondientes sales de imidazolio con grupos éster, pero durante el proceso se produce también la hidrólisis parcial del éster (**esquema 5.6**).

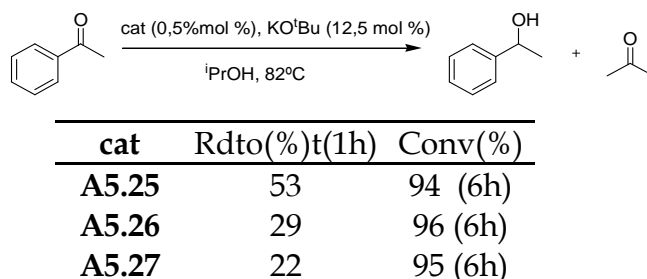
**Esquema 5.6**



Estos complejos proporcionan conversiones en torno al 95% tras 6 horas siendo **A5.25** el más activo de los tres. En el caso del complejo **A5.27** se observan medidas de conversión anómalas atribuidas a una descomposición del catalizador a un material heterogéneo catalizador que presentaría mayor actividad catalítica, o a que reaccione mediante otros mecanismos. A pesar de la

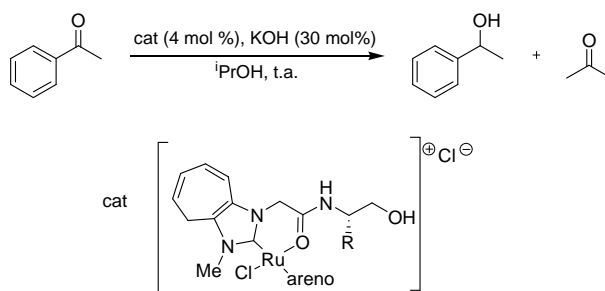
quiralidad de estos catalizadores no presentaron enantioselectividad sobre la reacción de TH (Tabla 5.8).

**Tabla 5.8.** Catalizadores **A5.25**, **A5.26** y **A5.27** en la reacción de TH de isopropanol a acetofenona.



Finalmente, los complejos Ru-NHC con sustituyentes quirales de tipo hidroxamida proporcionan resultados modestos tanto en términos de actividad como de selectividad (Tabla 5.9) no superando en ningún caso excesos enantioméricos del 41 %.<sup>[336]</sup>

**Tabla 5.9.** Complejos quirales Ru-NHC-hidroxamida en la reacción de TH de isopropanol a acetofenona.



cat	areno	R	Conv(%)	ee(%)
<b>A5.28</b>	p-cimeno	<sup>s</sup> Bu	7	31
<b>A5.28</b>	p-cimeno	<sup>s</sup> Bu	1	-
<b>A5.29</b>	p-cimeno	<sup>i</sup> Pr	19	31
<b>A5.30</b>	hexametilbenceno	<sup>i</sup> Pr	9	41

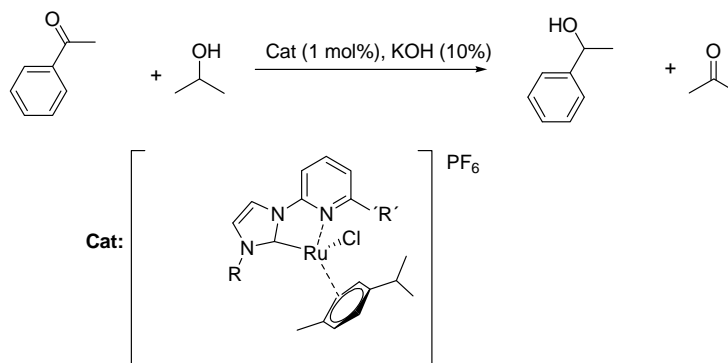
## 2. Resultados y discusión

### 2.1. Reacciones catalizadas por los complejos Ru(II)-NHC bidentados quirales tipo “half-sandwich”

De acuerdo con los ejemplos descritos anteriormente, los complejos de rutenio de tipo “half-sandwich” cuya síntesis se describió en el Capítulo 3 parecen buenos candidatos para catalizar la reacción de TH. La evaluación de la actividad catalítica solo se centrará en complejos sintetizados inequívocamente, como **b1a-RuCl**, **b1a-RuBr**, **b2a-RuCl** y **b2b-RuCl**, que nos permitirá comprobar la influencia de los ligandos en el sistema catalítico. Las condiciones generales para la reacción de transferencia de hidrógeno de 2-propanol a acetofenona utilizadas corresponden con las descritas por Crabtree:<sup>[23]</sup> cetona (2,0 mmol) , una carga de catalizador del 1 mol% (0,02 mmol) en presencia de una cantidad catalítica de KOH (10%) (0,2 mmol) empleando 2-propanol (3 mL) como dador de hidrógeno y disolvente a reflujo. También se ensayaron diferentes bases (KOtBu) pues, tal y como veremos, los derivados bromados se bloquean con KOH.

Tal y como puede observarse en la **tabla 5.10** la actividad catalítica en la TH será mayor para los complejos de rutenio [RuCl(cym)(pyNHC)]PF<sub>6</sub> que presenten ligandos con baja capacidad dadora de densidad electrónica y menor impedimento estérico. Así el fenil derivado **b1a-RuCl** es algo más activo (TOF 61 h<sup>-1</sup>) que el mesitil derivado **b2a-RuCl** (TOF 50 h<sup>-1</sup>) más impedido estéricamente. La presencia del grupo ciano, potente atractor de electrones, en la posición 6 de la piridina (**b2b-RuCl**) eleva el TOF hasta 138 h<sup>-1</sup>, rindiendo un 94% de 1-feniletanol en 1,5 h. De hecho **b2b-RuCl** llega a superar la actividad descrita por Crabtree<sup>[23]</sup> para un catalizador [RuCl(cym)(pirimidilNHC)]PF<sub>6</sub>. Hasta para el catalizador menos activo de la serie estudiada se alcanza un TON de 99 a las 7 h de reflujo.

**Tabla 5.10.** Reducción de acetofenona 0,67 M en isopropanol por TH a 82°C.

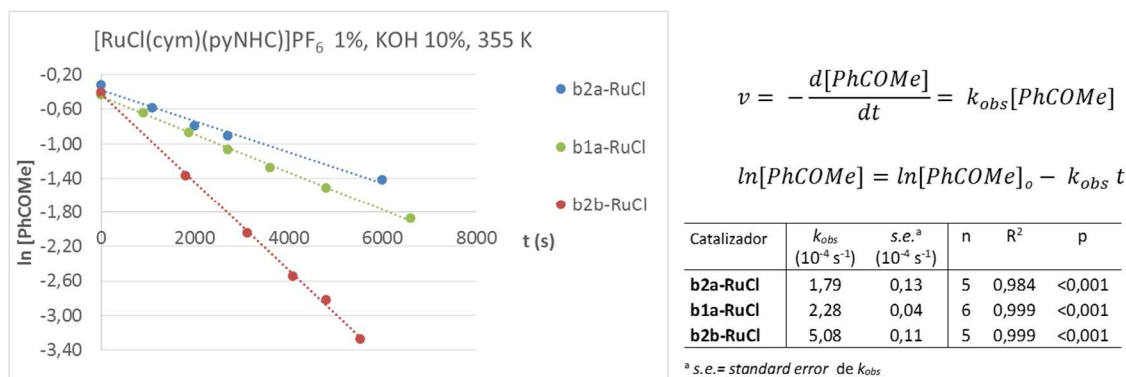


Cat	R	R'	t (h)	Conv. (%)	TOF <sup>a</sup> (h <sup>-1</sup> )
<b>b1a-RuCl</b>	Ph	H	2	81	61
<b>b2a-RuCl</b>	Mes	H	2	72	50
<b>b2b-RuCl</b>	Mes	CN	2	98	138
<b>Crabtree<sup>[23]</sup></b>	Bu	Py-R' = pirimidin-2-il	3	98	-

<sup>a</sup>TOF = *turnover frequency*, medido al 50% de conversión del sustrato.

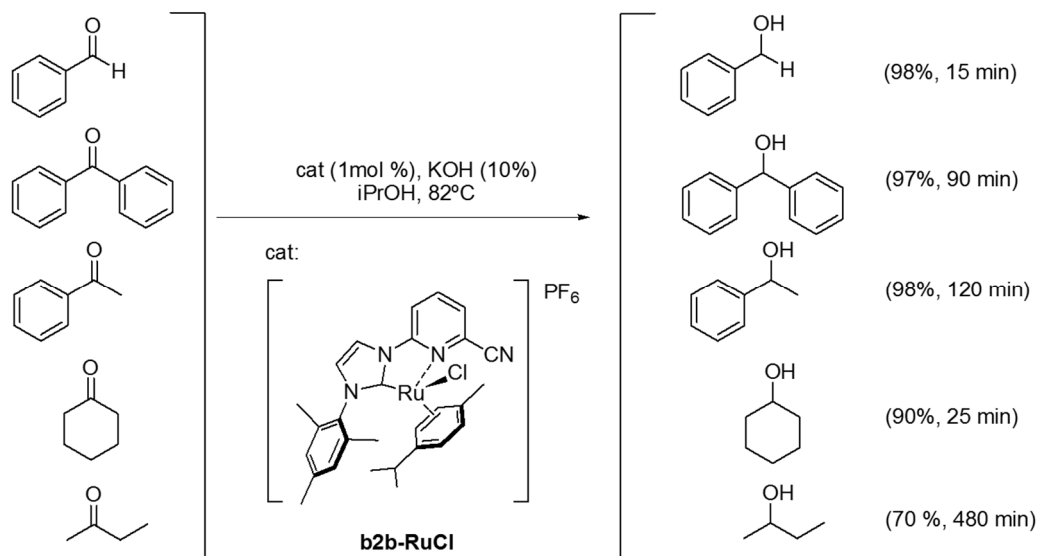
Es difícil comparar la actividad de nuestros catalizadores con otros publicados mediante el parámetro TOF, pues este dependerá en gran medida de la concentración inicial de sustrato utilizada y del momento temporal en el que se calcula. Los autores usan múltiples formas de cálculo TOF en reacciones de TH, por ejemplo el calculado transcurrida 1h de reacción,<sup>[305]</sup> el calculado con una conversión del 50% del sustrato<sup>[337]</sup> o el calculado mediante la pendiente de la parte lineal de la representación [alcohol formado] *vs.* tiempo.<sup>[15]</sup> Siendo estos dos últimos los más comparables entre artículos y no muy diferentes entre ellos en general. Nosotros hemos elegido el TOF calculado al 50% de conversión de la acetofenona, pues en todas las TH catalizadas por nuestros complejos de rutenio la ecuación de velocidad es de *pseudo*-primer orden frente al sustrato (**figura 5.1**) y puede determinarse el TOF con mucha precisión de los diagramas  $\ln[\text{PhCOMe}]$  *vs* t.

**Figura 5.1:** Reducción de acetofenona 0,67 M en isopropanol a 82°C (355 K).



El catalizador más activo, **b2b-RuCl**, se ensayó también en la reducción mediante TH de otros compuestos carbonílicos (benzaldehído, benzofenona, ciclohexanona y 2-butanona) bajo las mismas condiciones de reacción (**tabla 5.11**). En todos los casos se observó como único producto de reacción el correspondiente alcohol. Como cabría esperar la reacción es muy rápida con el benzaldehído, alcanzándose conversiones prácticamente cuantitativas tras solo 15 minutos de reacción. Del mismo modo, sólo se emplearon 25 minutos para reducir la ciclohexanona y aproximadamente 90 para convertir toda la benzofenona. En el extremo opuesto podemos encontrar la 2-butanona, para la que se emplean 6 horas para un 70% de conversión, aunque este resultado hay que tomarlo con cautela dado que el bajo punto de ebullición de la 2-butanona (80°C) hace que una parte de ésta pueda evaporarse al tomar las muestras. En cualquier caso, se corrobora la dependencia estereo electrónica en la velocidad de la reacción, tal y como indica el orden de reactividad benzaldehído > ciclohexanona > benzofenona ≈ acetofenona.

**Tabla 5.11.** Actividad catalítica de **b2b-RuCl** en la reducción de compuestos carbonílicos



### 2.1.1. Estudios cinéticos y mecanismo de reacción.

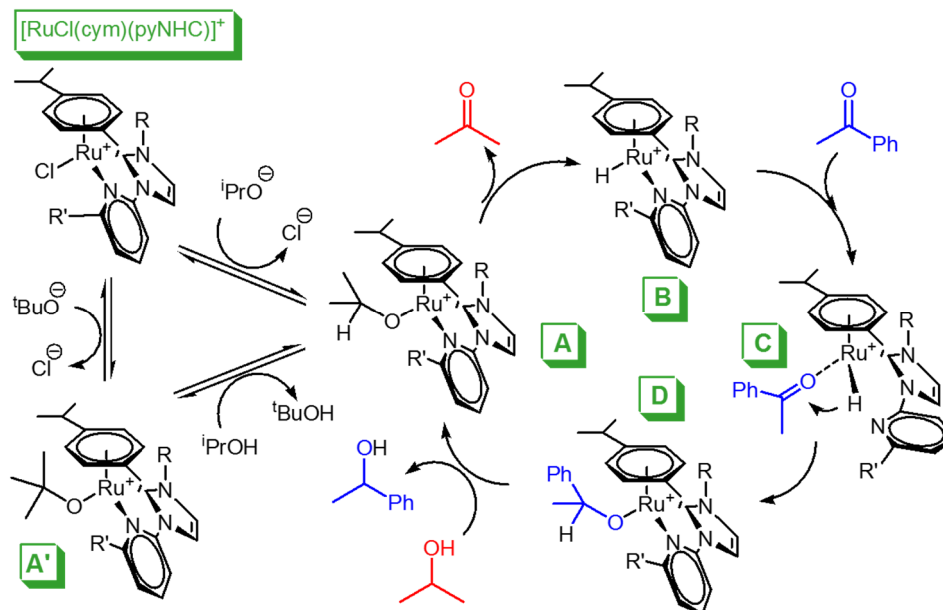
Ya hemos comentado posibles mecanismos en el apartado 1,1 de este capítulo y ha quedado patente que pequeñas modificaciones en el catalizador pueden inducir diferentes estados de transición. Además una buena parte de los pasos por los que debe transcurrir el mecanismo son obviados en los mecanismos propuestos. La actividad catalítica mostrada por nuestros complejos de rutenio (**b1a-RuCl**, **b1a-RuBr**, **b2a-RuCl** y **b2b-RuCl**) en la reacción de TH puede permitir ahondar en los aspectos electrónicos de este tipo de catalizadores y los estudios cinéticos desarrollados arrojar algo más de luz en esta compleja reacción.

A tenor de los antecedentes expuestos, el mecanismo esperable para la TH catalizada por nuestros complejos sería similar al representado en el **esquema 5.7**. Primero el co-catalizador básico, KOH o KO<sup>t</sup>Bu, producirá el isopropóxido alcalino que formaría la especie catalíticamente activa (**A**) por reacción con  $[\text{RuCl}(\text{cym})(\text{pyNHC})]\text{PF}_6$ . Al menos con el KO<sup>t</sup>Bu también se ha postulado que este pueda desplazar el haluro<sup>[325b]</sup> dando un isobutóxido de Ru(II) (**A'**) catalíticamente inactivo pero que por intercambio con isopropanol conduciría el

isopróxido Ru(II) (**A**). A partir de (**A**) se produce el ciclo catalítico (**A-B-C-D**) del **Esquema 5.7**. Una  $\beta$ -eliminación del hidruro del isopropóxido en (**A**) generaría el hidruro de Ru(II) (**B**) y la expulsión de acetona. Para ello deberán producirse previamente especies de 16 electrones en la esfera de coordinación del rutenio probablemente por desconexión de algún ligando en (**A**). La entalpía necesaria para una desconexión similar con el ligando quelato 1-(2-aminoetil)-3-metilimidazol-2-ilideno, calculada a nivel mPW1PW91 en fase gas, está estimada en 18,0 kcal/mol ( $\Delta G_d = 13,7$  kcal/mol).<sup>[299]</sup> El TS de transferencia del hidruro desde el alcóxido al átomo de rutenio de 16 electrones requiere poca entalpía (0,3 kcal/mol), por lo que el TS global desde el alcóxido de Ru(II) con 18 electrones presentaría una entalpía de activación ( $\Delta H^\ddagger$ ) de 18,3 kcal/mol en el modelo.<sup>[299]</sup> El hidruro intermedio (**B**), que para el ligando 1-(2-aminoetil)-3-metilimidazol-2-ilideno ha sido aislado,<sup>[15]</sup> aceptará una molécula de acetofenona para dar el hidruro cetónico (**C**) con la desconexión parcial concomitante de la piridina. Este hidruro (**C**) sería un pozo energético que evolucionaría preferentemente hacia la reducción de la cetona para dar 1-feniletanol vía el alcóxido (**D**). En el modelo de 1-(2-aminoetil)-3-metilimidazol-2-ilideno se ha calculado una  $\Delta H^\ddagger_{C \rightarrow D} = 12,2$  kcal/mol para el paso del hidruro cetónico (**C**) al feniletilalcóxido (**D**), mientras que el reverso de la reacción de (**C**) al isopropóxido (**A**) vía (**B**) estaría más desfavorecido ( $\Delta H^\ddagger_{C \rightarrow B \rightarrow A} = 14,3$  kcal/mol) y por tanto despreciable.<sup>[299]</sup> El paso final del ciclo catalítico sería el intercambio de alcoholes en (**D**) para dar (**A**) y el 1-feniletanol. Está publicado<sup>[325b]</sup> que se necesita poca energía para el intercambio de alcoholes (*tert*-butanol/1-feniletanol  $\Delta E^\ddagger = 7,6$  kcal/mol) en modelos de 16 electrones de Ru(II), aunque para dar acceso al segundo alcohol se requerirá de nuevo la desconexión de algún ligando.



**Esquema 5.7.** Mecanismo de la TH catalizada por  $[\text{RuCl}(\text{cym})(\text{pyNHC})]\text{PF}_6$  en isopropanol.



La piridina tiene características básicas, por ello comenzamos los estudios cinéticos tratando la acetofenona con el catalizador **b2a-RuCl** al 1%mol en isopropanol a 82°C y sin añadir ninguna base. La reacción no fue más allá de un 5% de conversión, por lo que se concluye que la piridina compleja fuertemente al rutenio y no hay población libre suficiente para producir alcóxido en la cantidad necesaria para iniciar la reacción. Por tanto la contribución de una base tipo KOH, KO<sup>t</sup>Bu,... se hace necesaria también con los catalizadores  $[\text{RuCl}(\text{cym})(\text{pyNHC})]\text{PF}_6$ .

En todos los trabajos consultados en los que se han realizado cálculos DFT que apoyen un determinado mecanismo de la TH catalizada por complejos de rutenio(II), se ha obviado el cálculo de la formación previa de la especie catalíticamente activa (A) y en general de la necesaria para producir especies de 16 electrones en la esfera de coordinación del metal. Sin embargo las energías publicadas para alcanzar los estados de transición dentro del ciclo catalítico son en general tan bajas ( $\leq 18$  kcal/mol) que no justificarían las altas temperaturas que habitualmente se utilizan ( $>70^\circ\text{C}$ ) para llevar a cabo las reacciones de TH

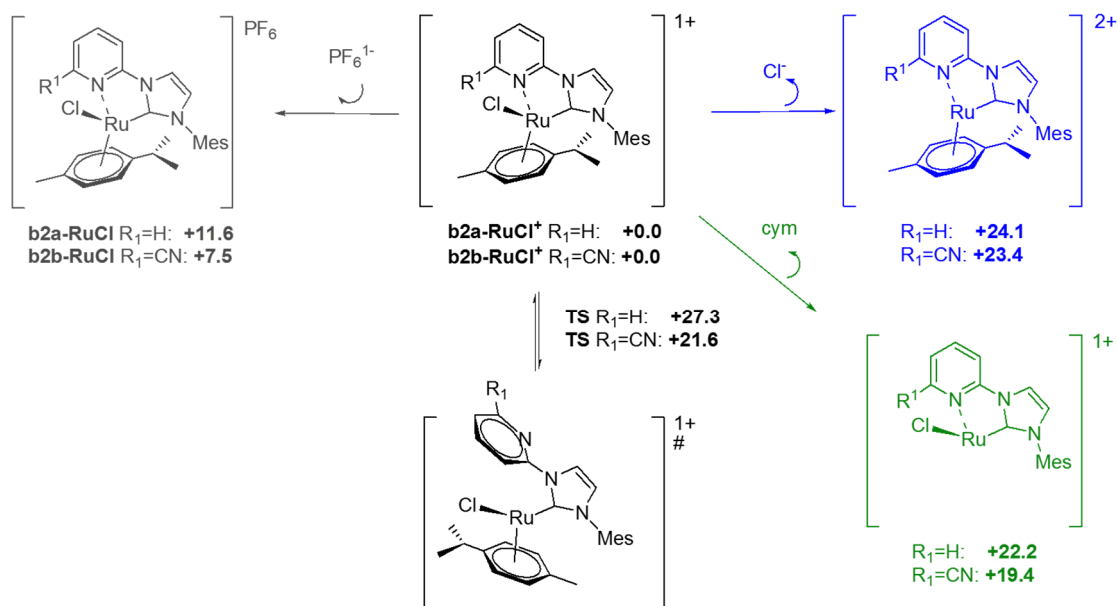
en tiempos de reacción moderados ( $< 5$  h). Por tanto es muy posible que precisamente el paso previo de formación de (A) para entrar en el ciclo catalítico sea el de mayor energía. Aunque no hemos estudiado este mecanismo mediante cálculos DFT, sí podemos apuntar que la formación de especies con al menos una posición de coordinación libre en el Ru(II) (esferas de  $\leq 16$  electrones) con nuestros catalizadores requiere más energía que la pronosticada dentro del ciclo catalítico en trabajos anteriores.

Como indica la **figura 5.2**, los complejos **b2a-RuCl** y **b2b-RuCl** estarán disociados en isopropanol dando  $\text{PF}_6^{1-}$  y sus cationes **b2a-RuCl<sup>+</sup>** y **b2b-RuCl<sup>+</sup>**. En el caso del catión **b2a-RuCl<sup>+</sup>** las desconexiones más probables son, por este orden, del *p*-cimeno, del cloruro y de la piridina requiriendo 22,2, 24,1 y 27,3 kcal/mol respectivamente. Sin embargo, en el ciano derivado **b2b-RuCl<sup>+</sup>** las desconexiones más probables son, por este orden, del *p*-cimeno, de la piridina y del cloruro requiriendo 19,4, 21,6 y 23,4 kcal/mol respectivamente. Estos resultados están de acuerdo con los datos de  $^1\text{H}$ -RMN durante la TH catalizada por complejos neutros de  $[\text{RuCl}_2(\text{cym})(\text{NHC})]$  que evidencian la disociación parcial del areno con la temperatura.<sup>[305]</sup> La menor energía de las desconexiones en **b2b-RuCl<sup>+</sup>** respecto a **b2a-RuCl<sup>+</sup>** más parecen consecuencia de la disminución de la tensión estérica que del carácter atractor del grupo ciano. De hecho la disociación del cloruro, que diferenciará el entorno electrónico y la solvatación, es similar en ambos cationes.

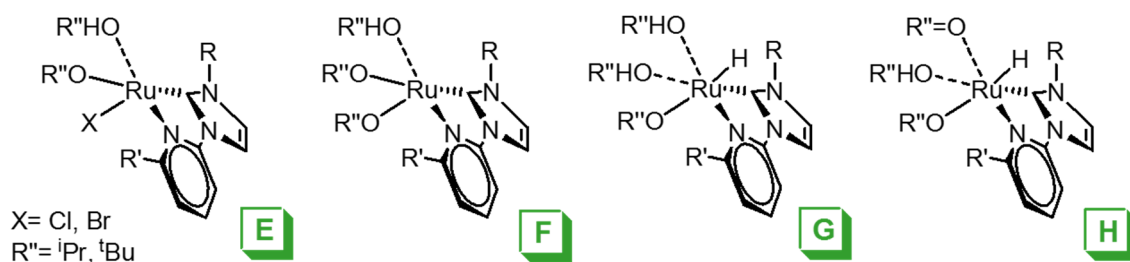
Atendiendo a las energías de desconexión mostradas en la **figura 5.2**, lo más probable es que se produzca la disociación del cimeno cuando se requiera dejar un hueco voluminoso, por ejemplo para la formación de (A) y (A') desde el catión de partida, o en el propio equilibrio entre (A) y (A'). Algo similar ocurriría para el intercambio de alcoholes del paso (**D**→**A**) dentro del ciclo catalítico. Sin embargo durante la generación del hidruro de rutenio y su paso al carbonilo, probablemente la desconexión de la piridina sea solo parcial estabilizando el hidruro y permitiendo la formación/rotura del carbonilo

coordinado (pasos **A**→**B**→**C**→**D**). En cualquier caso, en presencia de exceso de base seguramente las estructuras del tipo **E-H** representadas en la **figura 5.3** estarán en equilibrio con las correspondientes de cimen representadas en el **esquema 5.7** y serán los pasos intermedios del mecanismo.

**Figura 5.2.** Procesos de desconexión de complejos  $[\text{RuCl}(\text{cym})(\text{pyNHC})]\text{PF}_6$  en isopropanol ( $\Delta\Delta G^\circ$  a nivel M06 en kcal/mol).

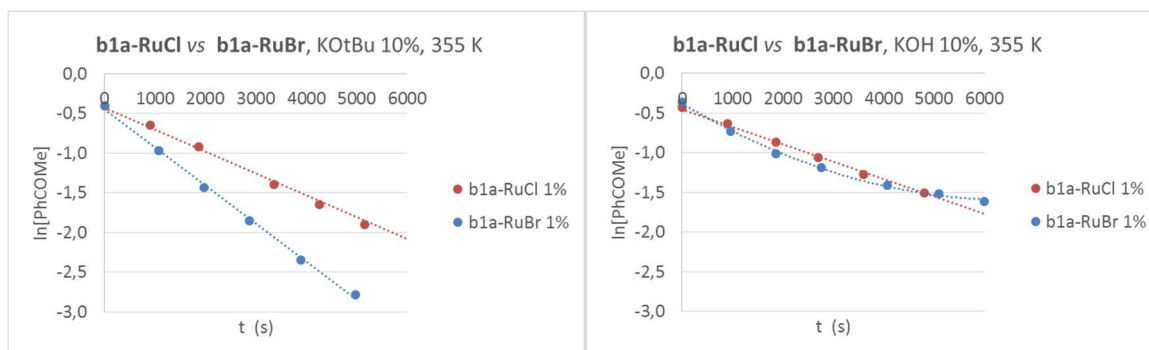


**Figura 5.3.** Estructuras en potencial equilibrio con las propuestas en el **esquema 5.7** en presencia de exceso de base



El bromuro es mejor grupo saliente que el cloruro, por tanto a tenor del **esquema 5.7** y la **figura 5.3** debiera esperarse que el fenil derivado **b1a-RuBr** mejorara la actividad catalítica del también fenil derivado **b1a-RuCl**. Efectivamente la **figura 5.4** muestra que **b1a-RuBr** es un catalizador de TH más activo que **b1a-RuCl** cuando se usa  $\text{KO}^t\text{Bu}$  como base, pero con  $\text{KOH}$  se produce la inactivación del catalizador conforme avanza la reacción.

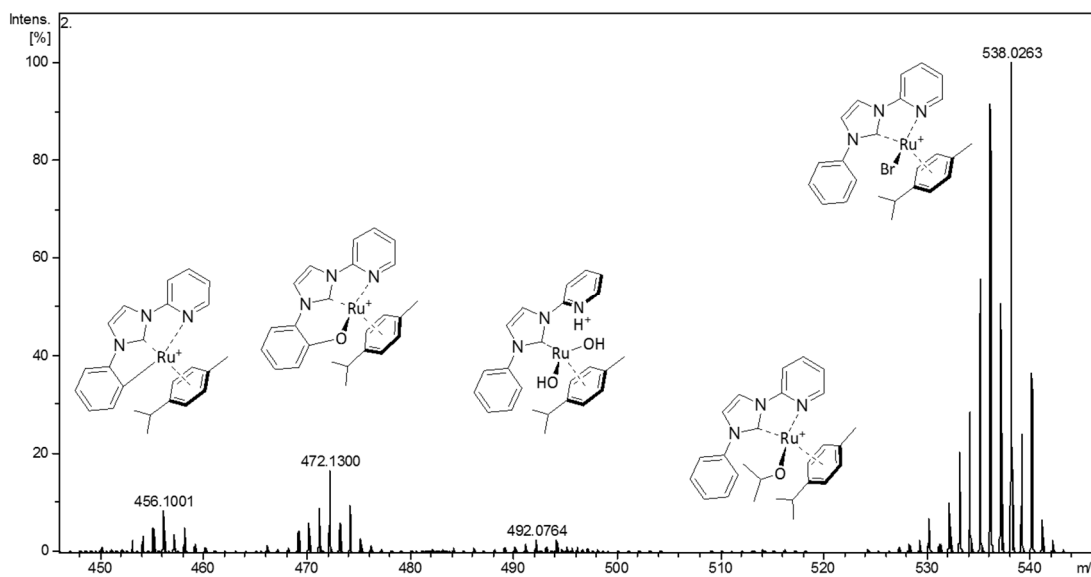
**Figura 5.4:** Reducción de acetofenona 0,67 M en isopropanol a 82°C (355 K) catalizada por **b1a-RuBr** o **b1a-RuCl**.



Efectivamente, cuando se hizo reaccionar **b1a-RuBr** con la cantidad estequiométrica de KOH en isopropanol, el espectro HRMS-ESI<sup>+</sup> de la reacción (**figura 5.5**) muestra que solo aparecen cantidades ínfimas de especies que puedan atribuirse a la sustitución del átomo de bromo por isopropóxido (516,10 m/z), intermedio clave en los mecanismos comúnmente aceptados en exceso de base.<sup>[324]</sup> La especie más abundante es la correspondiente al catión sin sustituir (538,0263 m/z), acompañado por cantidades significativas del catión resultante de la deshidrobromación (456,1001 m/z), típica en complejos NHC-rutenio(II) con los sustituyentes adecuados. En cantidades detectables se observa un grupo de masas coherente con el producto de sustitución de Br y piridina por OH (m/z=492,0764) y otro grupo en mayor abundancia con un producto de deshidratación y eliminación reductiva (472,1300 m/z) que posiblemente sea el causante de la inactivación del catalizador.

En las condiciones de reacción de TH catalizada por los cloruros **b1a-RuCl**, **b2a-RuCl** o **b2b-RuCl** y KOH al 10%, la formación de especies oxigenadas que inactiven el catalizador deben ser mucho menos probables que en el caso de **b1a-RuBr** pues la reacción se completa siguiendo una cinética de *pseudo*-primer orden como hemos visto.

**Figura 5.5.** Espectro HRMS-ESI<sup>+</sup> del tratamiento de **b1a-RuBr** con KOH en 2-propanol.



Las reacciones catalizadas por KO<sup>t</sup>Bu siguen también cinéticas de *pseudo*-primer orden con respecto a la acetofenona como refleja la **figura 5.4**, y los complejos de Ru(II) con la base KO<sup>t</sup>Bu son catalizadores ligeramente más activos que con KOH en iguales condiciones (**tabla 5.12**, entradas 1 y 2). Parece claro pues que la etapa limitante del proceso corresponde a la entrada de la cetona para alcanzar (C) en el **esquema 5.7**, y el *tert*-butóxido permite mayor cantidad de complejo activo (A)

La disminución de la temperatura produce el descenso acusado de los valores de TOF y de la  $k_{obs}$  (experimentos 3-5 y 7-9 de la **Tabla 5.12**). Sin embargo la relación de T con  $k_{obs}$  no responde a una ecuación simple, lo que estaría de acuerdo con la complejidad del mecanismo. En el mismo sentido apunta el aumento de la concentración del catalizador (experimentos 4 y 6 de la **Tabla 5.12**) que no produce un aumento lineal del TOF ni de  $k_{obs}$ . Por tanto  $k_{obs} \neq k[\text{catalizador}]$ .

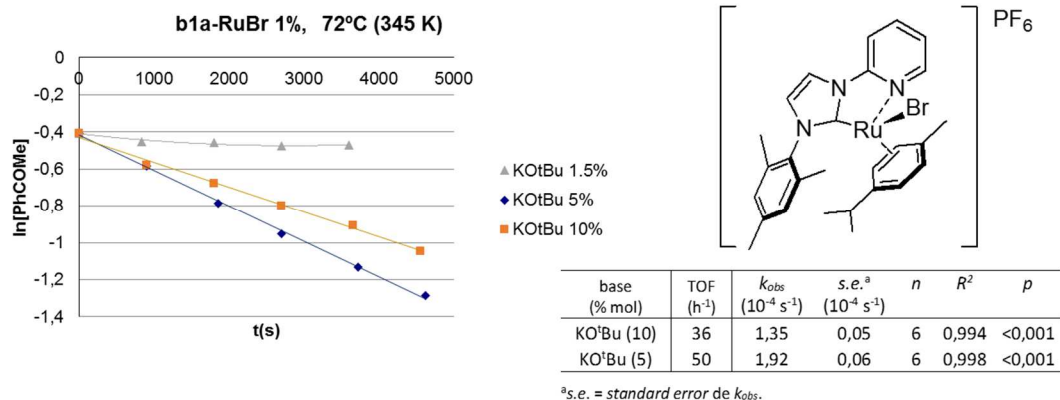
**Tabla 5.12:** Parámetros cinéticos de la reducción por TH de acetofenona 0,67 M en isopropanol, todos con significatividad estadística  $p < 0,01$

ent.	Catalizador (% mol)	R	base (% mol)	T (K)	TOF (h <sup>-1</sup> )	$k_{obs}$ (10 <sup>-4</sup> s <sup>-1</sup> )	s.e. <sup>a</sup> (10 <sup>-4</sup> s <sup>-1</sup> )	$n^a$	$R^2$ <sup>a</sup>
1	<b>b1a-RuCl</b> (1)	Ph	KOH (10)	355	61	2,28	0,04	6	0,999
2			KO <sup>t</sup> Bu (10)	355	74	2,96	0,05	5	0,999
3	<b>b1a-RuBr</b> (1)	Ph	KO <sup>t</sup> Bu (10)	355	131	4,97	0,07	5	0,998
4				345	36	1,35	0,05	6	0,994
5				335	22	0,82	0,05	6	0,983
6	<b>b1a-RuBr</b> (2)	Ph	KO <sup>t</sup> Bu (10)	345	48	3,39	0,15	6	0,993
7	<b>b2a-RuCl</b> (1)	Mes	KOH (10)	355	50 <sup>b</sup>	1,79 <sup>b</sup>	0,13	5	0,984
8				352	27	1,10	0,15	5	0,945
9				349	19	0,77	0,07	5	0,973
10	<b>b2b-RuCl</b> (1)	Mes	KOH (10)	355	138	5,08	0,11	5	0,999

<sup>a</sup>s.e. = error estándar de  $k_{obs}$ ,  $n$  = número de datos,  $R^2$  = (coeficiente de correlación)<sup>2</sup>. <sup>b</sup>C<sub>0</sub> = 0,72 M

Una base como el KO<sup>t</sup>Bu no solo produce la concentración necesaria de isopropóxido para obtener el complejo catalíticamente activo (A) del **esquema 5.7**, sino que compite con el pudiendo dar especies inactivas como (A') que produciría un descenso en la actividad del catalizador. De hecho en la reducción de acetofenona 0,67 M en isopropanol a 72°C catalizada por **b1a-RuBr** y KO<sup>t</sup>Bu, la  $k_{obs}$  aumenta desde 1,35 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> hasta 1,92 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> al disminuir la cantidad de base del 10% mol al 5% mol, pero baja hasta 0,23 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> al bajar la cantidad de base al 1,5% mol. Todo ello apunta a que es necesario optimizar la cantidad de base para cada tipo de catalizador.

**Figura 5.6.** Reducción de acetofenona 0,67 M en isopropanol a 72°C (345 K) catalizada por **b1a-RuBr** (1% mol) y KO<sup>t</sup>Bu.



Aunque se necesitarán más experimentos para calcular la constante cinética de la velocidad y las constantes de los equilibrios que lleva asociados el proceso, el estudio que hemos realizado refleja la complejidad del mecanismo de la reacción y la fuerte influencia del volumen y la densidad electrónica de los ligandos sobre la actividad del catalizador.





### 3. Parte Experimental

#### Metodología general en las reacciones de transferencia de hidrógeno catalizadas por complejos de Ru(II)

Sobre una disolución de cetona o aldehído correspondientes (240,3 mg, 2 mmol), la base correspondiente (0,2 mmol), 1,3,5-trimetoxibenzol (336 mg, 2 mmol) en 2-propanol anhidro (3 mL) se añade el catalizador correspondiente de [RuX(cym)(pyNHC)]PF<sub>6</sub> (0,02 mmol) y la disolución resultante se agita a la temperatura fijada.<sup>7</sup> Periódicamente (cada 15 minutos aproximadamente), se extraen alícuotas de la mezcla de reacción de 100 µL y se disuelven en diclorometano hasta 1mL para ser analizadas mediante GC-FID para determinar el rendimiento de reacción conforme a lo descrito en el capítulo “Metodología experimental”.

#### Datos correspondientes a los experimentos de medición de cinética de transferencia de hidrógeno de isopropanol a acetofenona catalizadas por complejos de Ru(II)

Catalizador **b1a-RuCl** al 1%; KOH al 10%; 82°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,65	-0,43
900	0,53	-0,64
1860	0,42	-0,87
2700	0,35	-1,06
3600	0,28	-1,27
4800	0,22	-1,51
6600	0,15	-1,87
7200	0,13	-2,08

Catalizador **b2a-RuCl** al 1%; KOH al 10% a 82°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
-------	--------------	------------

<sup>7</sup>Las reacciones se efectuaron empleando placas calefactoras IKA-RCT basic con un controlador de temperatura IKA-WERKE-ETS-D4 que proporciona una precisión de ±0,1°C

0	0,73	-0,32
1080	0,56	-0,58
1980	0,45	-0,79
2700	0,40	-0,90
6000	0,24	-1,42
7200	0,20	-1,59

Catalizador **b2a-RuCl** al 1%; KOH al 10% a 79°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,56	-0,59
1800	0,50	-0,69
2700	0,47	-0,76
3600	0,44	-0,82
4500	0,41	-0,89

Catalizador **b2a-RuCl** al 1%; KOH al 10% a 76°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,59	-0,53
1800	0,54	-0,62
2700	0,52	-0,66
5760	0,42	-0,88
7440	0,38	-0,96
8640	0,35	-1,04

Catalizador **b2b-RuCl** al 1%; KOH al 10% a 82°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
1800	0,25	-1,37
3120	0,13	-2,04
4080	0,08	-2,54
4800	0,06	-2,82
5520	0,04	-3,27

Catalizador **b1a-RuCl** al 1%;  $K^t\text{OBu}$  al 10%; 82°C

t (s)	[PhCOMe] (M)]	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,52	-0,65
1860	0,40	-0,92
3360	0,25	-1,40
4260	0,19	-1,65
5160	0,15	-1,90
7980	0,08	-2,56

Catalizador **b1a-RuBr** al 1%; KOH al 10%; 82°C

t (s)	[PhCOMe] (M)]	ln[PhCOMe]
0	0,70	-0,36
960	0,48	-0,73
1860	0,36	-1,02
2760	0,31	-1,19
4080	0,24	-1,41
5100	0,22	-1,51
6000	0,20	-1,61

Catalizador **b1a-RuBr** al 1%;  $K^t\text{OBu}$  al 10%; 82°C

t (s)	[PhCOMe] (M)]	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
1080	0,38	-0,97
1980	0,24	-1,43
2880	0,16	-1,85
3900	0,10	-2,35
4980	0,06	-2,78

Catalizador **b1a-RuBr** al 1%;  $K^t\text{OBu}$  al 10%; 72°C

t (s)	[PhCOMe] (M)]	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,56	-0,58
1800	0,51	-0,68
2700	0,45	-0,80
3660	0,40	-0,91
4560	0,35	-1,05
5460	0,30	-1,20

Catalizador **b1a-RuBr** al 1%;  $K^t\text{OBu}$  al 10%; 62°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,61	-0,49
1800	0,55	-0,60
2820	0,51	-0,67
3720	0,48	-0,74
4620	0,46	-0,78
7200	0,40	-0,92

Catalizador **b1a-RuBr** al 1%;  $K^t\text{OBu}$  al 1,5%; 72°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
840	0,64	-0,45
1800	0,63	-0,46
2700	0,62	-0,47
3600	0,62	-0,47

Catalizador **b1a-RuBr** al 2%;  $K^t\text{OBu}$  al 10%; 72°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,44	-0,82
1800	0,32	-1,12
2700	0,24	-1,43
3600	0,18	-1,71
4620	0,14	-1,99

Catalizador **b1a-RuBr** al 1%;  $K^t\text{OBu}$  al 5%; 72°C

t (s)	[PhCOMe] (M)	ln[PhCOMe]
0	0,67	-0,41
900	0,56	-0,58
1860	0,45	-0,79
2700	0,39	-0,95
3720	0,32	-1,13
4620	0,28	-1,29
5520	0,25	-1,40

## CAPÍTULO 6.

### Reacciones de Ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC

---



## Capítulo 6: Reacciones de Ciclopropanación catalizadas por complejos Ru(II)-NHC

1. Antecedentes .....	373
1.1. Mecanismo de Reacción de ACP mediante descomposición de diazocompuestos catalizada por metales de transición.....	374
1.2. Catalizadores de rutenio en la reacción de ciclopropanación asimétrica (ACP).....	375
1.3. Catalizadores de rutenio basados en ligandos NHC como catalizadores en la ciclopropanación.....	384
2. Resultados y discusión .....	389
2.1. Reacciones de ciclopropanación con complejos “half-sandwich” Ru-NHC-areno.....	389
2.2. Reacciones de ciclopropanación asimétrica .....	392
2.3. Estudio cinético y DFT del mecanismo de reacción de ACP.....	402
3. Parte Experimental .....	415
3.1. Reacciones de dimerización de EDA catalizadas por b1a-Ag, b1a-RuX-Cl y b2a-RuCl .....	415
3.2. Metodología general en las reacciones de ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC tridentados. ....	416
3.3. Reacciones de ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC tridentados con olefinas diferentes a estireno .....	418

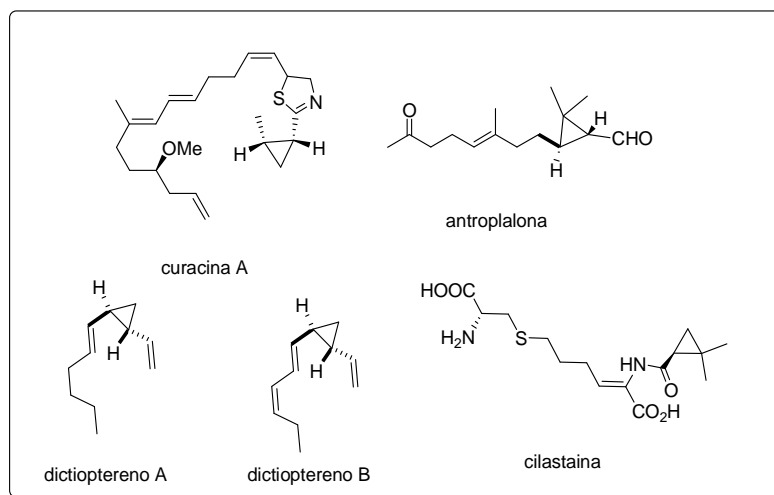




## 1. Antecedentes

Los ciclopropanos son moléculas de gran interés en síntesis orgánica.<sup>[338]</sup> La reactividad específica de su sistema carbocíclico los hace útiles como sintones ya que la incorporación de anillos de tres miembros sirve para imponer rigidez conformacional a través de la unidad de ciclopropano, siendo útil en la síntesis de una gran variedad de productos naturales<sup>[339]</sup> y con actividad biológica<sup>[135a-e]</sup> como la curacina A, antroplalona, dictioptereno o cilastaina (figura 6.1).

**Figura 6.1.** Productos naturales con unidades de ciclopropano en su estructura



La síntesis de ciclopropanos mediante la transferencia de carbeno de diazocompuestos alifáticos a dobles enlaces carbono-carbono catalizada por metales de transición es, además del método más extendido para la preparación de ciclopropanos, el más desarrollado y generalizado en la química orgánica. La síntesis de ciclopropanos funcionalizados se ha descrito con un estereocontrol elevado utilizando catalizadores basados en cobre<sup>[340]</sup> y rodio,<sup>[341]</sup> siendo los resultados más satisfactorios los obtenidos empleando complejos de cobre(I) con ligandos quirales de simetría  $C_2$  tipo bis(oxazolina) y complejos dinucleares de rodio (II) de tipo  $Rh_2L_4$ , donde L es un ligando bidentado quiral de tipo carboxilato, amidato o fosfato.<sup>[342]</sup> Uno de los aspectos más complicados de

controlar es la diastereoselectividad de la ciclopropanación intermolecular, ya que está determinada por la fina combinación de olefina, diazocompuesto y catalizador empleado.<sup>[343]</sup>

### 1.1. Mecanismo de Reacción de ACP mediante descomposición de diazocompuestos catalizada por metales de transición

Los diazocompuestos más estudiados como reactivos en la reacción de ACP son los  $\alpha$ -diazoésteres, aunque también se han estudiado diazocompuestos con otros grupos atractores de densidad electrónica. Se ha descrito una amplia variedad de catalizadores derivados de Cu(I), Rh(II), Ru(II), Co(II) y Pd(II), entre otros, capaces de catalizar la descomposición de diazocompuestos dando lugar a la formación de carbenos. <sup>[338a, 342a]</sup>

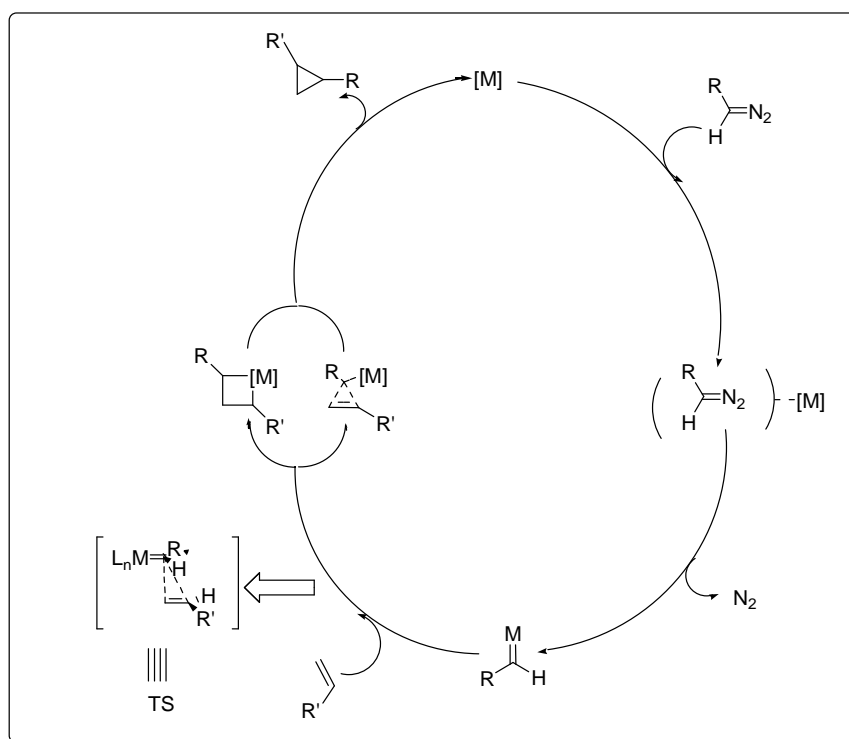
El mecanismo de la ACP presenta un ciclo catalítico que comienza con la adición del diazocompuesto al centro metálico (Cu, Rh, Ru, Os) y la formación de un “azo-complejo”. Posteriormente se da la extrusión de una molécula de nitrógeno para dar lugar a un carbeno metálico.<sup>[344]</sup> (**Esquema 6.1**). La existencia de estos carbenos se ha podido demostrar aislando carbenos de Os<sup>[345]</sup> y Ru.<sup>[345b]</sup> Dichos carbenos fueron posteriormente transferidos a estireno para dar lugar al correspondiente ciclopropano, demostrando así su papel central en el mecanismo de reacción.<sup>[346]</sup> La estructura de los carbenos metálicos puede ser explicada aludiendo a dos posibles formas resonantes. La primera de ellas consiste en un doble enlace metal-carbono y la otra en un iluro en el que la carga positiva se localiza en el C<sub>carbénico</sub>.

Inicialmente se propuso que la transferencia del carbeno a la olefina puede tener lugar mediante dos mecanismos distintos en función de la forma resonante predominante en el carbeno metálico.<sup>[347]</sup> Si el carbeno se acerca más a la estructura de doble enlace, se formará un intermedio de tipo metalaciclobutano que evolucionará hacia la formación del ciclopropano.<sup>[347]</sup> Sin embargo, si la forma resonante predominante es de tipo iluro sería más consistente una reacción de adición electrófila concertada a la olefina (**esquema**

**6.1).** Tras la adición del carbeno a la olefina se regenera de nuevo el centro metálico que se reincorpora al ciclo catalítico.

Sin embargo estudios realizados por nuestro grupo demostraron que las ACP catalizadas por carbenos de Cu(I)<sup>[340, 348]</sup> o de Ru(II)<sup>[4-5]</sup> siguen un mecanismo concertado asíncrono de tres centros muy preponderadamente sobre la vía del metalaciclobutano. Puede concluirse, por tanto que en el caso de complejos de rutenio-carbeno de 18 electrones en la esfera de coordinación, la formación del intermedio rutenaciclobutano está mucho mas desfavorecida que la inserción directa del alqueno en el carbeno,<sup>[4-5]</sup> mientras que con complejos rutenio-carbeno de 16 electrones ocurre al contrario.<sup>[349]</sup>

**Esquema 6.1.** Ciclo catalítico para la reacción de ciclopropanación asimétrica



## 1.2. Catalizadores de rutenio en la reacción de ciclopropanación asimétrica (ACP)

El uso de catalizadores de rutenio en la reacción de ciclopropanación asimétrica es relativamente reciente y se plantea por la necesidad de sustituir a

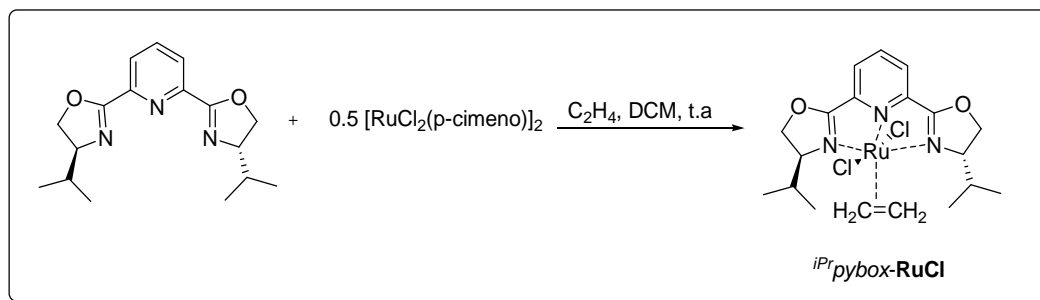
los catalizadores de rodio, mucho más costosos económicamente.<sup>[344]</sup> El rutenio presenta características similares, pero a un precio muy inferior al del rodio. Además el rutenio presenta una química de coordinación más variada que la del rodio debido a sus diferentes estados de oxidación.

El primer catalizador de rutenio descrito en la reacción de ciclopropanación de EDA con estireno fue un complejo dinuclear Ru(II)/Ru(III),  $\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}$ , que rindió los ciclopropanos al 38% con una relación *cis/trans* de 1,8, siendo uno de los pocos ejemplos de preferencia *cis* en la reacción de ACP catalizada por complejos de rutenio.<sup>[350]</sup> Posteriormente se empleó  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  como catalizador de la ciclopropanación de butil vinil éter y EDA rindiendo el 65%. Estos resultados iniciales, aunque prometedores, fueron inferiores a los descritos anteriormente para catalizadores como  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  o  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ .<sup>[342b]</sup>

Los primeros resultados comparables a los descritos con catalizadores de rodio se obtuvieron con un catalizador consistente en un complejo de tipo rutenocarborano,  $[\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2\text{RuH}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]$ .<sup>[351]</sup> Dicho catalizador proporciona rendimientos elevados (87-96%) para la ciclopropanación de alquenos terminales (estireno, butil vinil éter, acetato de vinilo, 1-hexeno) con una relación *cis/trans* que varía entre 0,59 y 0,78. Posteriormente, se han descrito una gran variedad de complejos de rutenio con ligandos de distintos tipos como catalizadores efectivos en reacciones de ciclopropanación, como los catalizadores de rutenio basados en ligandos de tipo diamina,<sup>[352]</sup> o los catalizadores “semi-sandwich” Ru-areno con ligandos de tipo fosfina.<sup>[353]</sup> Sin embargo, los catalizadores que han resultado más efectivos en términos de diastereoselectividad y enantioselectividad han sido los complejos de tipo Ru-*pybox*.<sup>[10, 38, 345b, 346, 354]</sup> Estos complejos aparecen descritos por Nishiyama para la reacción de ciclopropanación de EDA y estireno catalizada por el complejo  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(S,S\text{-}i\text{Prpybox})]$  o *iPrpybox-RuCl*. Como se ha comentado en el Capítulo 3, los complejos  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{pybox})]$  se sintetizan fácilmente por

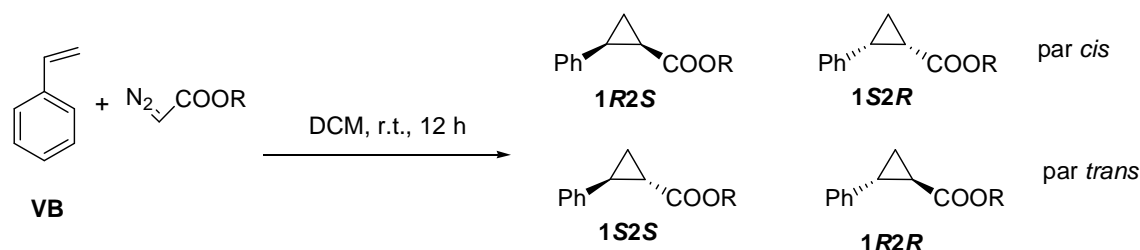
reacción de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y del ligando quiral de simetría  $C_2$  ( $S,S$ )- $i\text{Prpybox}$  en atmósfera saturada de etileno (**esquema 6.2**). Además, una de las principales ventajas de este catalizador es que tanto el complejo aislado con etileno como el complejo generado *in situ* a partir de una mezcla del ligando ( $S,S$ )- $i\text{Prpybox}$  y  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  en relación 2:1 ó 4:1 pueden utilizarse como catalizadores en la reacción de ACP.<sup>[38]</sup>

**Esquema 6.2.** Síntesis de  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)((S,S)\text{-}i\text{Prpybox})]$  o  $i\text{Prpybox}\text{-RuCl}$



Sin embargo, la reacción de ciclopropanación asimétrica de EDA con VB catalizada por  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-pybox}$  es más lenta que la reacción catalizada por catalizadores similares como  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-box}$  dado que la etapa limitante, la transferencia del carbeno a la olefina, requiere más energía en el caso del  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-pybox}$ .<sup>[4]</sup> Es por ello que se emplea habitualmente un exceso de olefina frente al diazocompuesto (normalmente 5:1), con cargas de catalizador del 2% y con una adición más lenta del diazocompuesto para minimizar las reacciones de homodiazacoplamiento (HDC) del diazocompuesto más favorecidas energéticamente. En cualquier caso, la reacción proporciona rendimientos moderados (66-87%) y siempre con elevada preferencia hacia el diastereómero *trans* que aumenta con el tamaño del grupo éster del diazocompuesto (*cis/trans* 3:97 para  $\text{R} = \text{mentilo}$ , 10:90 para  $\text{R} = \text{Me}$ ) (**tabla 6.1**). Las enantioselectividades son realmente elevadas para el complejo  $i\text{Prpybox}\text{-RuCl}$  proporcionando prácticamente total enantiocontrol en la ciclopropanación de estireno con diazoacetato de l-mentilo (ee *trans* 96%).

**Tabla 6.1.** ACP de VB y diferentes diazoacetatos (5:1) catalizada por *iPrpybox*-RuCl al 2% mol.<sup>[38]</sup>



Entrada	N <sub>2</sub> CHCOOR	CP's (%)	cis/trans	%ee cis (1R, 2S)	%ee trans (1R, 2R)
1	Me	74	10/90	70	88
2	Et	73	9/91	79	89
3	<i>t</i> -Bu	65	3/97	87	94
4	<i>d</i> -mentilo	82	3/97	97	87
5	<i>l</i> -mentilo	83	3/97	80	96

La enantioselectividad obtenida al emplear catalizadores Ru<sup>II</sup>-*pybox* depende de varios factores.<sup>[4]</sup> El primero de ellos, al igual que sucede con la diastereoselectividad, es el tamaño del grupo éster del diazo compuesto. Así, empleando diazoacetato de *d*-mentilo se obtuvo el mejor *ee cis*, 97%, mientras que con *l*-mentilo se obtuvo el mejor *ee trans*, 96%, debido a que el elevado volumen del ester fuerza la aproximación menos impedida de la olefina. Otro factor relevante es el sustituyente en la posición 4' del anillo de oxazolina dado que limita la orientación del carbeno dentro del complejo y las posibles aproximaciones de la olefina. Así cuando no hay sustituyentes en la posición 4' de la oxazolina en los complejos [RuCl<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)(*pybox*)] se producen rendimientos moderados de ciclopropanos (54%) sin inducción de quiralidad y siendo el resto productos de reacción HDC, 46% de fumarato más maleato de etilo (entrada 1 **A6.1** en la **Tabla 6.2**). La alta diastereoselectividad 89:11 trans:cis observada indica que la propia geometría octaédrica del carbenoide intermedio [RuCl<sub>2</sub>(:CH-COOEt)(*pybox*)] es suficiente para inducirla (entrada 1, **tabla 6.2**). El mero hecho de introducir un grupo éster voluminoso disminuye los productos

de HDC y aumenta los de ACP (entrada 2 *vs* 1, **A6.1** en la **tabla 6.2**). Además, la quiralidad del éster induce la aparición de quiralidad lo que confirma su proximidad a la olefina en el estado de transición del proceso ACP (entradas 2 y 3, **A6.1** en la **tabla 6.2**).

**Tabla 6.2.** ACP de VB con diazoacetatos catalizada por Ru<sup>II</sup>-*pybox* en DCM. [38]

		ligando	R	R'			ligando	R
		<b>A6.1</b>	H	H			<b>A6.6</b>	<i>t</i> Bu
		<b>A6.2</b>	H	Et			<b>A6.7</b>	<i>i</i> Pr
		<b>A6.3</b>	2-Bu	H				
		<b>A6.4</b>	H	Ph				
		<b>A6.5</b>	Bn	H				

	lig.	N <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> R R=	T <sup>a</sup> (°C)	rdto. (%)	<i>cis/trans</i>	% ee <i>cis</i> (mayor.)	% ee <i>trans</i> (mayor.)
1	<b>A6.1</b>	Et	40	54	11/89	-	-
2	<b>A6.1</b>	d-ment.	40	72	6/94	5 (1R, 2S)	39 (1S, 2S)
3	<b>A6.1</b>	l-ment.	40	83	3/97	17 (1S, 2R)	39 (1R,2R)
4	<b>A6.2</b>	Et	25	50	9/91	54 (1S, 2R)	82 (1S, 2S)
5	<b>A6.2</b>	d-ment.	25	77	2/98	74 (1R, 2S)	95 (1S, 2S)
6	<b>A6.2</b>	l-ment.	25	77	4/96	86 (1S, 2R)	72 (1S, 2S)
7	<b>A6.3</b>	Et	25	82	6/94	79 (1R, 2S)	91 (1R,2R)
8	<b>A6.3</b>	d-ment.	25	86	3/97	93 (1R, 2S)	80 (1R,2R)
9	<b>A6.3</b>	l-ment.	25	89	1/99	66 (1R, 2S)	96 (1R,2R)
10	<b>A6.4</b>	Et	35	38	11/89	41 (1S, 2R)	69 (1S, 2S)
11	<b>A6.4</b>	d-ment.	35	51	5/95	14 (1S, 2R)	84 (1S, 2S)
12	<b>A6.4</b>	l-ment.	35	46	3/97	66 (1S, 2R)	14 (1S, 2S)
13	<b>A6.5</b>	Et	30	66	10/90	24 (1R, 2S)	68 (1R,2R)
14	<b>A6.5</b>	d-ment.	30	78	7/93	86 (1R, 2S)	71 (1R,2R)
15	<b>A6.5</b>	l-ment.	30	82	2/98	64 (1R, 2S)	93 (1R,2R)
16	<b>A6.6</b>	Et	30	93	11/89	66 (1R, 2S)	90 (1R,2R)
17	<b>A6.7</b>	Me	30	79	11/89	48 (1R, 2S)	71 (1R,2R)

Los sustituyentes de tipo alquilo en la posición 4' del catalizador (etilo **A6.2** o 2-butilo **A6.3** en la **tabla 6.2**) incrementan notablemente la enantioselectividad para igual diazocompuesto, alcanzando hasta un 96% *ee trans* (entrada 9) y 93% *ee cis* (entrada 8) con diazoacetatos de mentilo. Sin embargo la presencia de sistemas arílicos en 4' tiene el efecto contrario (fenilo **A6.4** o bencilo **A6.5** en la **tabla 6.2**), no superando el 84% *ee trans* (fenilo, entrada 11) y

66% *ee cis* (fenilo, entrada 12) con diazoacetatos de mentilo. Lógicamente, el sustituyente bencilo manifiesta en menor grado el efecto arílico 93% *ee trans* (fenilo, entrada 15) y 86% *ee cis* (fenilo, entrada 14). En ningún caso los complejos con estos ligandos indujeron enantioselectividades mayores que con 4'-isopropil-pybox: 96% *ee trans* y 97% *ee cis* (entradas 5 y 4 de la **tabla 6.1**). Curiosamente, los ligandos mono-*tert*butilpybox (**A6.6**) y mono-isopropilpybox (**A6.7**) de simetría  $C_1$  mostraron igualmente buenos rendimientos (>79%) y enantioselectividades apreciables (*ee trans* 90% para etilo y *ee trans* 71% para metilo, entradas 16 y 17).<sup>[355]</sup> Este hecho apunta a que el sustituyente en 4' de la oxazolina obliga a una conformación preferente del carbenoide que hace que el sustituyente en 4' de la otra oxazolina ejerza poca influencia sobre la aproximación del estireno y por tanto sobre la enantioselectividad.

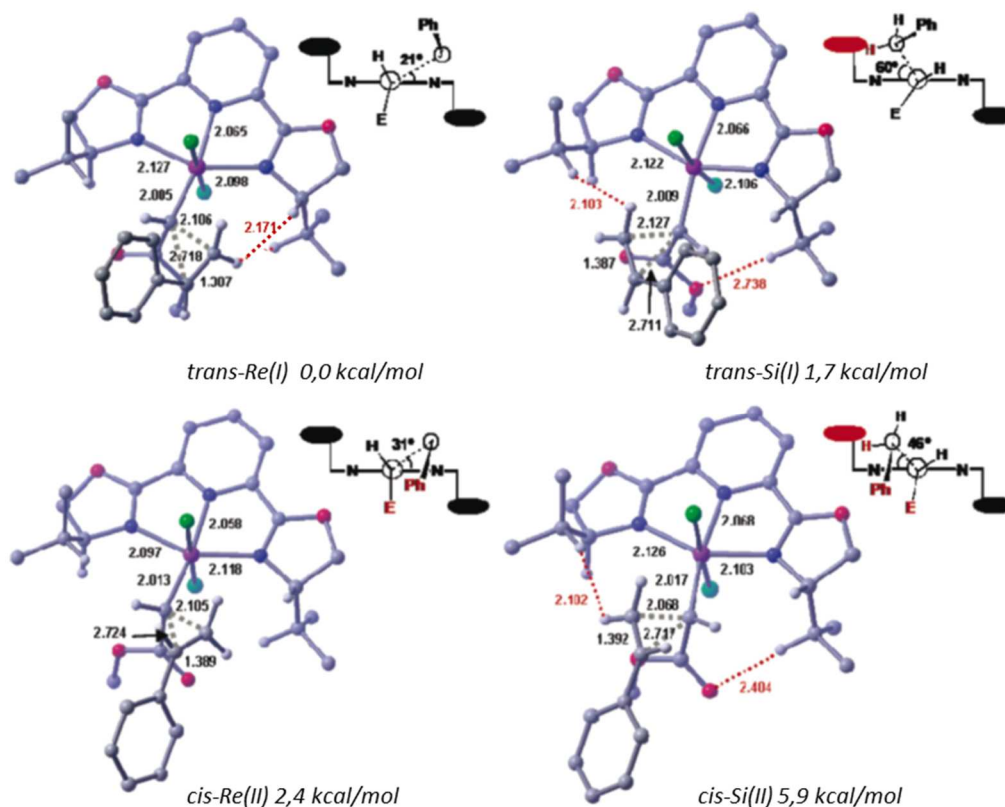
Cabe destacar que en todos los casos en los que se emplean Ru-pybox como catalizador en la reacción de ciclopropanación se obtiene diastereoselectividad *trans*. Además siempre que la topicidad de la oxazolina sea similar a la de *S,S*-iPrpybox, la topicidad del C1 del ciclopropano es 1*R* para los enantiómeros mayoritarios tanto del par *cis* como del par *trans*. Esto es, la topicidad del enantiómero mayoritario viene dada por la topicidad del C4 de la oxazolina. Por otro lado, el hecho de que los ligandos sin simetría  $C_2$  mostraran rendimientos y enantioselectividades comparables a los ligandos de simetría  $C_2$  motivó, como se comentó en el *Prólogo*, la síntesis de ligandos mixtos NHC-piridinoxazolónicos esperando disminuir así el lixiviado del metal observado con los ligandos piridinoxazolónicos. (Ver Introducción).

En el seno del grupo de investigación hemos descrito con anterioridad el mecanismo de inducción de asimetría en la reacción de ACP catalizada por complejos de tipo Ru<sup>II</sup>-pybox mediante cálculos DFT.<sup>[4, 154]</sup> Como muestra la **figura 6.2**, los estados de transición más importantes durante la etapa determinante de la diastereo y enantioselectividad del ciclo catalítico presentan



importantes interacciones del carbeno con el resto del complejo y del alqueno atacante (E en el diagrama de la **figura 6.2**).

**Figura 6.2.** Datos geométricos y energías libres ( $\Delta\Delta G$ ) de los TS de la ACP de estireno y  $N_2CHCOOMe$ .



La máxima estabilidad del carbeno en el TS se consigue con una disposición pseudo-perpendicular al plano del *pybox* que permite mayor retrodonación en su enlace con el rutenio. Con esta disposición, el alqueno puede atacar al carbeno un ángulo aproximado de 20° sobre el plano *pybox* (*trans-Re(I)* en la **figura 6.2**). El isopropilo de la oxazolina obliga a un mayor ángulo de ataque del alqueno en las aproximaciones por la cara *Si*, perdiendo estabilidad el TS, haciendo menos favorable el paso y produciendo enantioselectividad en el par *trans* (*trans-Si(I)* en la **figura 6.2**). Un efecto similar puede apreciarse en la aproximación del alqueno para dar lugar al par *cis* de la **figura 6.2**.

Un grupo voluminoso y dador de electrones en el anillo de piridina no solo influye en las interacciones secundarias sobre el alqueno y el 4'-isopropilo que dan origen a la enantioselectividad sino que también ayuda a la diastereoselectividad (*trans-Re(I)* vs *cis-Re(II)*) en la **figura 6.2**). Ligandos con sustituyentes dadores de electrones hacen que los TS de aproximación del alqueno sobre el carbeno, que ahora es menor electrófilo, sean más tardados disminuyendo las diferencias de energías entre los TS de diferentes aproximaciones y por tanto la enantioselectividad.

La baja interacción que presenta el alqueno con segundo el isopropilo (<sup>i</sup>Pr de la derecha en *trans-Re(I)* vs *trans-Si(I)* en la **figura 6.2**) explicaría la presencia de enantioselectividad aunque faltara ese segundo grupo <sup>i</sup>Pr y por tanto de la enantioselectividad de los complejos Ru<sup>II</sup>-*pybox* con simetría C<sub>1</sub>. Estos resultados evidenciaron que el establecimiento a priori de ciertas analogías para explicar el comportamiento de diferentes sistemas catalíticos, incluso para la misma reacción y el mismo mecanismo, puede llevar a conclusiones erróneas.<sup>[154]</sup>

A pesar de que la diastereoselectividad de los ciclopropanos formados por catálisis de Ru<sup>II</sup>-*pybox* es *trans*, también se conocen catalizadores de rutenio que inducen preferentemente ciclopropanos *cis*. Entre los escasos ejemplos, destacar los complejos de rutenio tipo salen<sup>[356]</sup> y ligandos homólogos tipo PNNP<sup>[357]</sup> (**tabla 6.3**). Los sistemas catalíticos [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup> y [RuCl-(salen)(NO)] son similares, pero el sistema pentacoordinado [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup> es intrínsecamente reactivo debido a su configuración electrónica (16 electrones) y no necesita ser fotoactivado como en el caso de los complejos [RuCl-(salen)(NO)]. Adicionalmente, en la reacción con ambos sistemas catalíticos se observan ciclopropanos *cis* y *trans* con diferente topicidad en el C1 del ciclopropano mientras que la configuración en el C2 se mantiene igual en ambos.

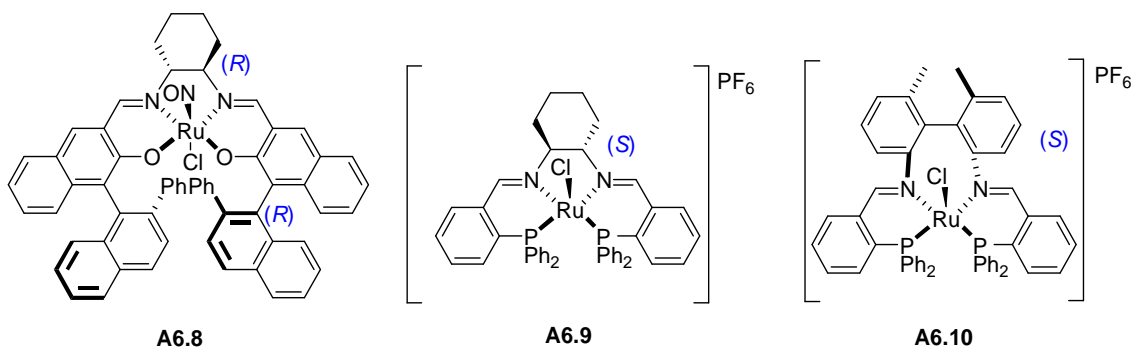
La ACP de estireno con N<sub>2</sub>CHCOOtBu catalizada por [RuCl(*R,R*-salen)(ON<sup>+</sup>)]<sup>[356]</sup> **A6.8**, empleando la propia olefina como disolvente y bajo luz

incandescente (100V, 57W), rindió un 53% de ciclopropanos (1 día, *r.t.*) con una elevada preferencia por los diastereoisómeros *cis* (80:20) y una enantioselectividad del 81% *ee* 1*S*,2*R* en el par *cis* (**tabla 6.3**, entrada 1). Cabe destacar en ausencia de irradiación los rendimientos son bajos (6%) y se aprecia un cambio en la diastereoselectividad *cis/trans* (44:56) pero no en la topicidad de cada par (**tabla 6.3**, entrada 2). La permitividad del disolvente y su capacidad de coordinación influyen igualmente en la enantio y diastereoselectividad de la reacción. En disolventes de baja permitividad, como hexano, la diastereoselectividad *cis/trans* disminuye hasta 68:32 mientras que en THF es 96:4. Se aprecia además un cambio de topicidad en función del disolvente empleado tanto en el par *cis*, en hexano (1*R*,2*S* +83% *ee*) frente a THF (1*S*,2*R* +99% *ee*), como en el par *trans* (1*R*,2*R* +50% *ee*) frente a THF (1*S*,2*S* +9% *ee*) que los autores atribuyen a la baja permitividad del hexano que hace que la reacción transcurra en fase heterogénea lo que origina el cambio de topicidad. A destacar también que cuando el ligando es el *S,R*-salen la diastereoselectividad de la reacción sin disolvente pasa a ser *trans* (37:63), con un +51% *ee* 1*R*,2*R* (**tabla 6.3**, entrada 3).

Los complejos PNNP del tipo **A6.9** y **A6.10** muestran muy claramente la fuerte influencia del entorno estérico del metal en los productos de la ACP, difícil de prever en algunos casos (**tabla 6.3**). El cambio de topicidad de la *R,R*-ciclohexildiimina en **A6.8** por la *S,S*-ciclohexildiimina en **A6.9** y **A6.10** produce, lógicamente, el cambio de topicidad del enantiómero preferente dentro de cada par de ciclopropanos (entradas 4 y 5 **tabla 6.3**, ambas reacciones en DCM). Sin embargo, teniendo la misma topicidad en la *S,S*-ciclohexildiimina, **A6.8** y **A6.9** catalizan la formación preferente enantiómeros de diferente topicidad en el par *cis* (entradas 3 y 5 **tabla 6.3**). El diazoacetato de etilo favorece la formación del par *cis* que llega a ser muy mayoritario con **A6.9** (entradas 5 y 6), mientras que se favorece el par *trans* con **A6.10** (entradas 7 y 8). Como se ve en la **tabla 6.3** el cambio de ciclohexilo por bifenilo en la inducción de quiralidad, cambia la

diastereoselectividad de cis a trans (entradas 5 *vs* 8 o 6 *vs* 7), afectando menos a la enantioselectividad.

**Tabla 6.3.** ACP de estireno y diazoacetatos con catalizadores Ru-salen<sup>[356]</sup> ONNO o sus análogos PNNP<sup>[357]</sup> 5% mol, temperatura ambiente.



	lig.	N <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> R	rdto.	cis/trans	% ee cis	% ee trans
		R=	(%)		(mayor.)	(mayor.)
1	<b>A6.8<sup>a</sup></b>	t-Bu	53	80/20	81 (1S, 2R)	51 (1R, 2R)
2	<b>A6.8<sup>b</sup></b>	t-Bu	6	44/56	71 (1S, 2R)	78 (1R, 2R)
3	<b>S,R-A6.8<sup>c</sup></b>	t-Bu	12	37/63	12 (1S, 2R)	51 (1R, 2R)
4	<b>A6.8<sup>d</sup></b>	t-Bu	21	84/16	92 (1S, 2R)	79 (1R, 2R)
5	<b>A6.9<sup>e</sup></b>	t-Bu	13	83/17	>99 (1R, 2S)	0 (1S, 2S)
6	<b>A6.9<sup>e</sup></b>	Et	41	91/9	87 (1R, 2S)	24 (1S, 2S)
7	<b>A6.10<sup>e</sup></b>	Et	84	40/60	90 (1R, 2S)	55 (1S, 2S)
8	<b>A6.10<sup>e</sup></b>	t-Bu	67	3/97	96 (1R, 2S)	38 (1S, 2S)

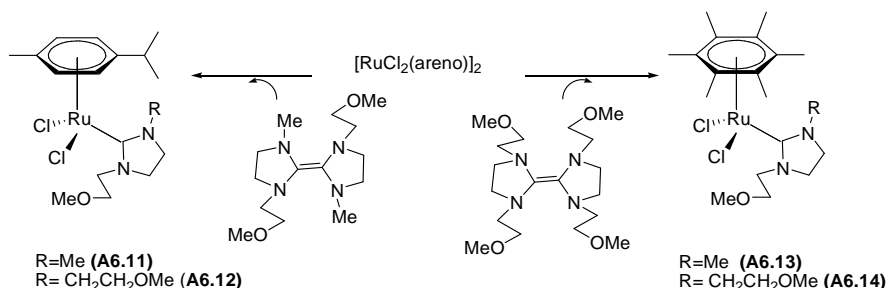
<sup>a</sup>sin disolvente, 24 h. <sup>b</sup>sin disolvente y en la oscuridad, 24 h. <sup>c</sup>Ligando (S,R)-salen, sin disolvente, 24 h. <sup>d</sup>DCM, 24 h. <sup>e</sup>DCM, 6 h.

### 1.3. Catalizadores de rutenio basados en ligandos NHC como catalizadores en la ciclopropanación

Como se ha comentado en la Introducción, los carbenos de rutenio con ligandos NHC se han empleado principalmente como catalizadores en la reacción de metátesis de olefinas. <sup>[124f, 210c]</sup> No obstante existen algunos ejemplos de carbenos Ru-NHC empleados como catalizadores en la reacción de ciclopropanación<sup>[135f, 135g, 307-308, 341, 358]</sup> pero solo se conoce un trabajo donde los

catalizadores de (NHC)Ru<sup>II</sup> inducen quiralidad en la ciclopropanación,<sup>[121b]</sup> en todo caso modesta (65% *ee trans*, 50% *ee cis*). Hasta la fecha, los ciclopropanos publicados tienen siempre preferencia por el par diastomérico *trans*.

**Tabla 6.4.** Ciclopropanación de estireno con diazocompuestos (20:1).<sup>[341]</sup>



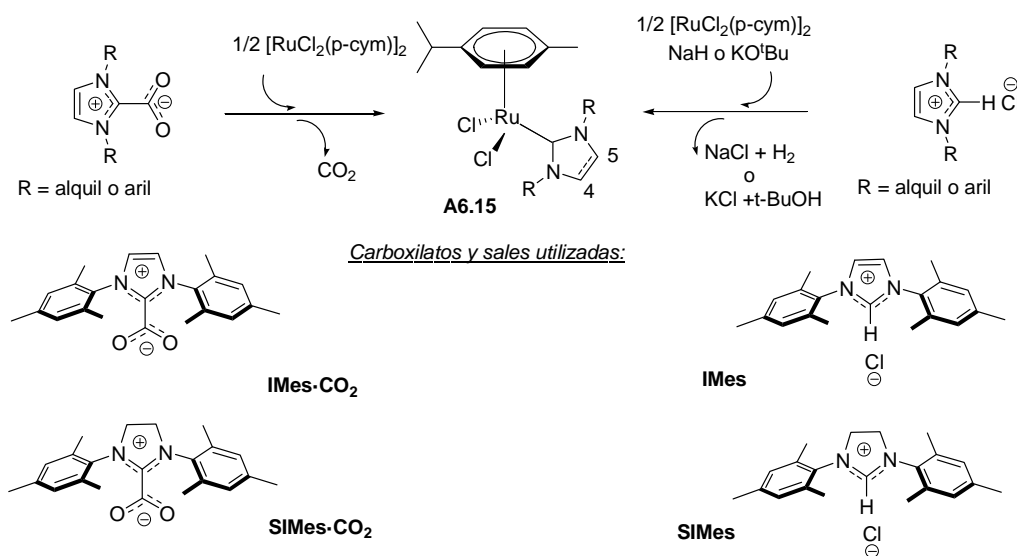
N <sub>2</sub> CHY, Y=	Catalizador	T (°C)	Tiempo (h)	Rdto (%)	cis/trans
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.11</b>	80	4	26	24/76
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.11</b>	80	4	44	24/76
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.12</b>	60	4	38	18/82
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.12</b>	80	4	52	18/82
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.13</b>	80	4	44	24/76
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.14</b>	60	4	34	33/67
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.14</b>	60	13	44	27/73
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.14</b>	80	4	54	25/75
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.14</b>	80	8	56	25/75
CO <sub>2</sub> Et	<b>A6.14</b>	100	2	58	22/78
Ph	<b>A6.14</b>	80	2	39	51/49
SiMe	<b>A6.14</b>	80	2	6	-

Se conocen complejos (NHC)(areno)Ru<sup>II</sup> en los que el ligando NHC presenta sustituyentes hemilábiles (*e.g.* éter metílico), que son catalizadores de la ciclopropanación de estireno (**tabla 6.4**).<sup>[341]</sup> Dichos compuestos fueron poco activos frente a diazocompuestos del tipo trimetilsilildiazometano o fenildiazometano, aún empleando temperaturas elevadas (6% y 39% de CP's respectivamente), pero alcanzan rendimientos del 59% en la ciclopropanación con EDA a 100°C y con relación *cis/trans* de 1:3 aproximadamente. Los complejos con un solo grupo éter sobre el NHC son menos activos en la

ciclopropanación que los que tienen dos éteres, ya que éstos favorecen la disociación del areno sustituyéndolo parcialmente por el “brazo” hemilabil del grupo éter.

Se han descrito también carbenos de rutenio de IMes y relacionados **A6.15** generados por descomposición de imidazol-2-carboxilatos, o desde la sal en medio básico y que son capaces de catalizar la ciclopropanación (**Tabla6.5**).<sup>[135f]</sup>

**Tabla 6.5.** Ciclopropanación de estireno con EDA (25:1) a 25°C, 24 h

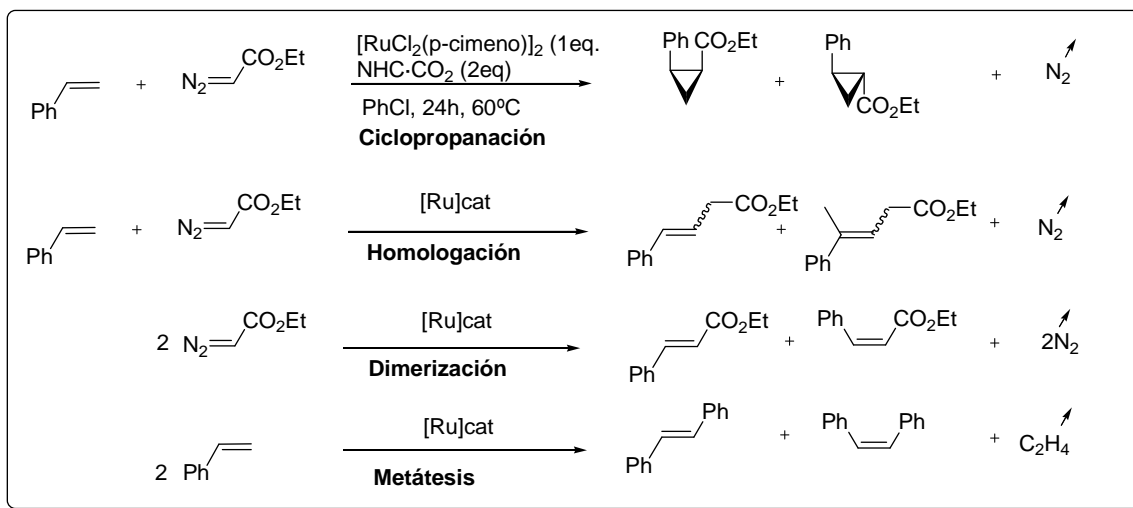


NHC	CP (%)	Cis/trans	Homologación (%)	HDC (%)	Metátesis (%)
IMes CO <sub>2</sub>	61	0,34	1	38	3
SIMes.CO <sub>2</sub>	56	0,34	2	41	2
IMes.HCl+tBuOK	67	0,31	2	31	3
SIMes.HCl+tBuOK	60	0,39	1	39	<1

La naturaleza de los precursores de los NHC (carboxilato o hidrocloreuro) o la eliminación de la saturación del imidazol entre C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> no alteraron la distribución de productos en el tratamiento de estireno con EDA catalizado por **A6.15**, rindiendo aproximadamente un 60% de ciclopropanos (CP's) y diastereoselectividades del orden de 0,35 (*cis/trans*), frente a un 30-40% de productos de homodiazocoplamiento (HDC o dimerización) de EDA y cantidades residuales de los productos de metátesis y homologación de la

olefina. (**esquema 6.3**). La reacción a temperatura ambiente presenta una alta proporción de productos de HDC. Sin embargo realizando la reacción a 60°C durante 24h se produce un incremento del rendimiento en ciclopropanos hasta el 83%, con una disminución paralela de productos HDC (13%) y un aumento de la relación *cis/trans* hasta 0,59.<sup>[135f]</sup>

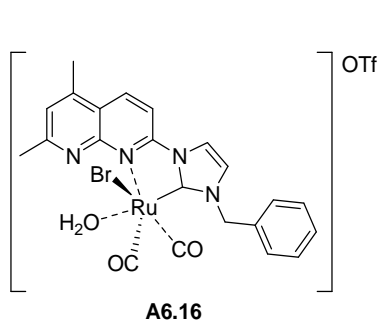
**Esquema 6.3.**



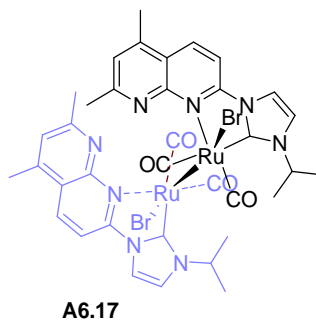
El efecto de la temperatura sobre la quimioselectividad de la reacción (estireno/EDA 20:1) se ha observado igualmente con catalizadores equivalentes a **A6.15** pero con sustituyentes alquílicos menos impedidos que el mesitilo (0.5% mol, 43% CP's, 4 h a 20°C y 72% CP's, 4 h a 60°C).<sup>[358b]</sup> Recientemente se ha corroborado esta quimioselectividad térmica favorable a la ciclopropanación frente a la metátesis y el HDC en una gran variedad de catalizadores de Ru<sup>II</sup>.<sup>[358c]</sup>

Los complejos de rutenio(II) y (naftiridin-2-il)-NHC's (**A6.16**)<sup>[135g]</sup> o sus complejos diméricos de rutenio(I) (**A6.17**)<sup>[358a]</sup> resultan ligeramente más activos como catalizadores de la reacción de ciclopropanación, aunque no superan el 68% de CP's a 25°C en la reacción test de estireno con EDA.

**Esquema 6.4.** Ciclopropanación de estireno con EDA en presencia de los complejos **A6.16** y **A6.17**



1%mol, DCM, 40°C, 6h, 60% CP, *cis/trans* 30/70



0.5% mol, DCM, 25°C, 6h, 68% CP

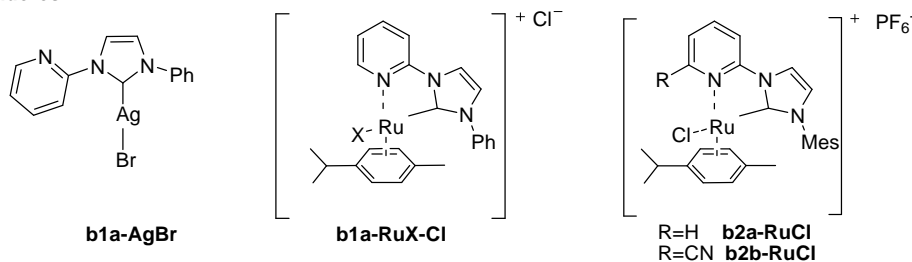


## 2. Resultados y discusión

### 2.1. Reacciones de ciclopropanación con complejos “half-sandwich” Ru-NHC-areno

En los antecedentes ya hemos visto que los complejos  $\text{RuCl}_2(\text{NHC})(\text{areno})$ , que son tipo “*half-sandwich*”, no presentan una actividad muy elevada como catalizadores de la reacción de ciclopropanación.<sup>[341]</sup> A tenor de los datos desgranados en los capítulos 3 y 5, probablemente se deba a que se necesita mucha energía para dejar una posición de coordinación libre en el entorno del rutenio para que se establezca una interacción con el diazocompuesto y por tanto se forme el carbeno necesario para la ciclopropanación con alquenos. Este tipo de complejos “*half-sandwich*” presentan una disposición de ligandos *pseudo*-octaédrica donde el areno ocupa tres posiciones de coordinación, mientras que el ligando NHC, el halógeno o la piridina, si es el caso, ocupan una posición cada uno de ellos. El carbeno es el ligando más fuertemente unido al metal en disolventes polares aunque el resto también requiere mucha energía para descoordinarse. Efectivamente en la **figura 6.2** mostrábamos que se necesitan del orden de 22-27 kcal/mol para disociar el p-cimeno, el cloruro o la piridina de **b2a-RuCl**<sup>+</sup> en isopropanol, y algo menos (19-23 kcal/mol) en el ciano derivado **b2b-RuCl**<sup>+</sup>. De acuerdo con los cálculos M06+SMD, en los disolventes de menor permitividad, como los usados en la ciclopropanación de alquenos con diazocompuestos, todavía se requerirá más energía para disociar dicho p-cimeno, cloruro o piridina ( $\Delta G^\circ_d = 24,0$ ; 32,7 o 27,6 kcal/mol respectivamente para **b2a-RuCl**<sup>+</sup> en DCM). Por lo tanto habrá que esperar baja actividad de nuestros complejos “*half-sandwich*” tanto en las reacciones de ciclopropanación como en la de su competidora, la reacción de HDC. De hecho, la descomposición de diazoacetato de etilo (EDA) catalizada por **b1a-RuX-Cl** o **b2b-RuCl** en  $\text{CHCl}_3$  para dar fumarato y maleato de dietilo (reacción HDC) sólo fue apreciable a 60°C pero no a temperatura ambiente (entradas 1-3, **tabla 6.6**). El maleato de dietilo (DEM) se formó en proporción casi 4 veces mayor que

**Catalizadores:**

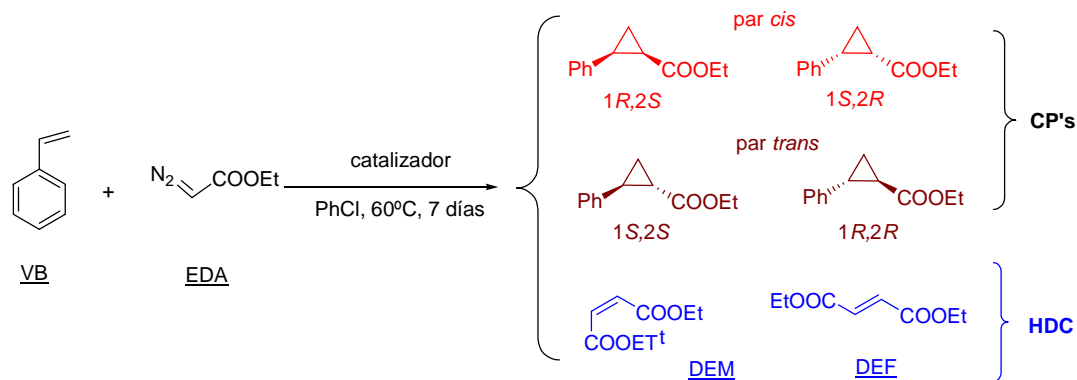


Entrada	Catalizador	EDA:cat	T (°C)	t (h)	DEM (%)	DEF (%)
1	<b>b1a-RuX-Cl</b>	50:1	24	72	-	-
2	<b>b1a-RuX-Cl</b>	50:1	60	50	59	15
3	<b>b2b-RuCl</b>	50:1	24	72	-	-
4	<b>b1a-AgBr</b>	100:1	24	21	-	-
5	<b>b1a-AgBr</b>	50:1	60	1	-	-

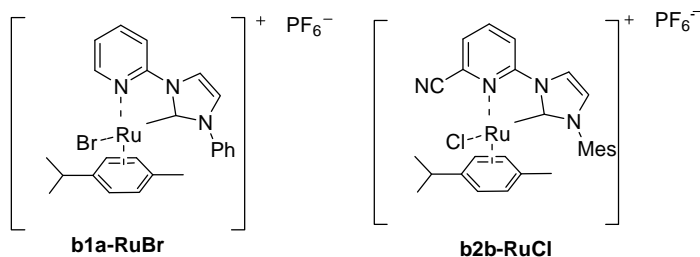
La ciclopropanación de estireno (VB 1M) y EDA (0,2 M) catalizada por **b1a-RuBr** y **b2b-RuCl** al 3% con respecto a EDA en clorobenceno a 60°C, condiciones bastante similares a otras ciclopropanaciones catalizadas por

$\text{RuCl}_2(\text{cym})(\text{NHC})$ ,<sup>[135f]</sup> dió rendimientos moderados o bajos de CP's, acompañados por un rendimiento relativamente bajo de los productos de HDC (<15% de DEM o DEF, **tabla 6.7**), lo que refleja la gran energía necesaria para dejar una vacante libre para ser ocupada por el EDA en este tipo de complejos de rutenio.

**Tabla 6.7.** Ciclopropanación de EDA y VB catalizada por **b1a-RuBr** o **b2b-RuCl**.



catalizador :



Catalizador	CP's (%)	cis (%)	trans (%)	DEM (%)	DEF (%)
<b>b1a-RuBr</b>	29	37	63	13	4
<b>b2b-RuCl</b>	44	37	63	3	2

Otro dato de interés es que el carbenoide del fenil derivado **b1a-RuBr** presentará menor impedimento estérico a la aproximación de los reactivos EDA o VB que el carbenoide del mesitil derivado **b2b-RuCl**, como consecuencia de ello se obtendrá con **b1a-RuBr** una mayor cantidad de productos HDC y menor de CP's (**tabla 6.7**). Lo que viene a denotar que los alquenos terminales como el estireno, son menos sensibles al impedimento estérico en su aproximación al

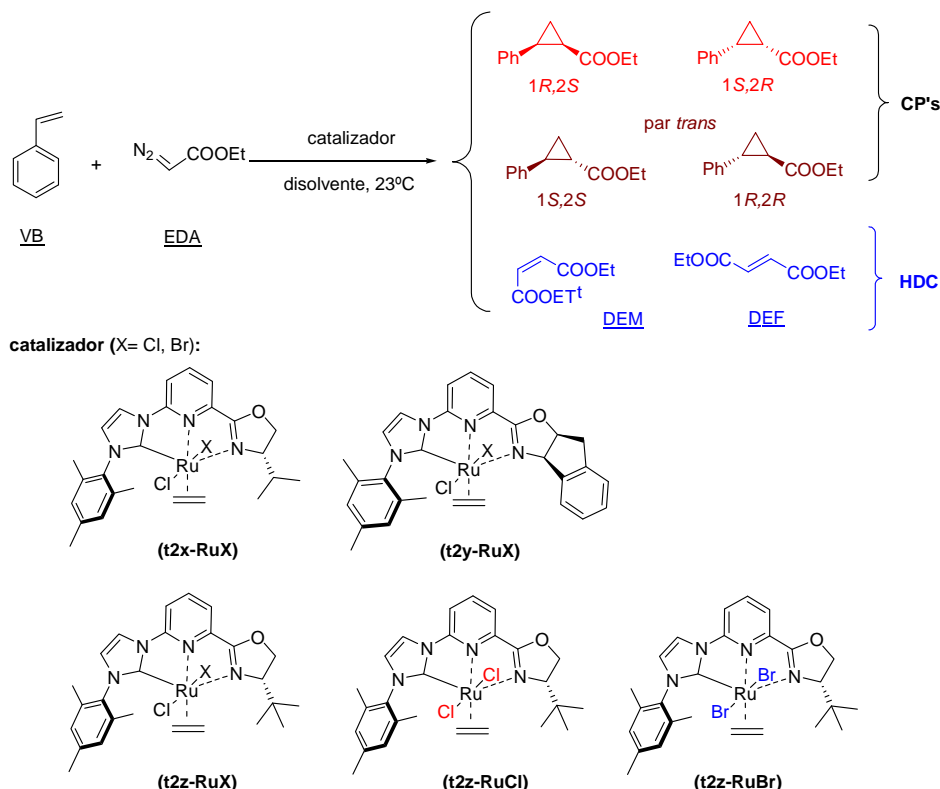
carbenoide de rutenio que una molécula de EDA que presenta dos sustituyentes en el carbono nucleófilo atacante. Por tanto, todo apunta a que el impedimento estérico favorece la formación de CP's de estireno frente a DEM o DEF.

## 2.2. Reacciones de ciclopropanación asimétrica

La gran diferencia entre los complejos “*half-sandwich*”  $\text{RuCl}_2(\text{cym})(\text{NHC})$  sintetizados en esta Memoria a partir de ligandos NHC bidentados-C,N y los octaédricos  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{NHC})$  a partir de ligandos NHC tridentados-C,N,N o *impyox*, a parte de la quiralidad de los segundos, está en la facilidad de dejar una vacante libre en la esfera de coordinación del metal que se traduce en una mayor reactividad. De este modo, y de acuerdo con los cálculos teóricos, mientras que los complejos “*half-sandwich*” requieren más de 20 kcal/mol para disociar el cimeno en DCM, los  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{impyox})$  requieren menos de 15 kcal/mol para disociar el etileno y dejar una vacante libre en la esfera de coordinación del rutenio.

A efectos comparativos, las reacciones de ciclopropanación de estireno (VB) y EDA catalizadas por  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{impyox})$  las hemos realizado en las mismas condiciones que las catalizadas por  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{pybox})$ .<sup>[38]</sup> Es decir, los catalizadores se han utilizado al 3% con respecto al EDA en disolución, el cual se añadió lentamente hasta una concentración final en la mezcla de reacción de 0,2 M. Cuando la olefina no es el disolvente, la relación olefina/EDA es 5:1 con el fin de minimizar los subproductos de HDC: maleato de dietilo (DEM) y fumarato de dietilo (DEF) (**esquema 6.5**). El complejo **t2x-RuX** fue el catalizador elegido para estudiar la optimización de las condiciones de reacción en lo que respecta al efecto del disolventey del halogenuro coordinado al rutenio.

**Esquema 6.5.** Catalizadores quirales para la reacción de ciclopropanación asimétrica (ACP) y HDC de VB y EDA



Tal y como hemos indicado en el capítulo 3 (apartado 2.3), la síntesis de complejos  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{impyox})$  por transmetalación del carbenoide de bromuro de plata al  $[\text{RuCl}_2(\text{cym})]_2$  en atmósfera de etileno, también lleva inherente una transhalogenación parcial resultando mezclas de complejos  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{impyox})$  y  $\text{RuBrCl}(\text{et})(\text{impyox})$  ( $\approx 70:30$ ) que genéricamente hemos designado como **t2x-RuX**, **t2y-RuX** o **t2z-RuX** (esquema 6.5). Sin embargo el comportamiento como catalizadores de **t2z-RuBr**, **t2z-RuCl** y la mezcla **t2z-RuX** frente a la ciclopropanación de VB y EDA es muy similar (entradas 9 a 11 de la **tabla 6.8**). De hecho **t2z-RuCl** y la mezcla **t2z-RuX** prácticamente dan los mismos resultados (entradas 9 y 10). Por tanto creemos que los estudios realizados sobre la ciclopropanación catalizada tanto por complejos como con mezclas  $\text{RuCl}_2/\text{RuBrCl}$  ( $\approx 70:30$ ) pueden ser igualmente útiles por su similitud con

RuCl<sub>2</sub>(*et*)(*imp*ox), indicando que el efecto del halógeno coordinado no es relevante en la actividad catalítica del complejo.

**Tabla 6.8.** Ciclopropanación de VB y EDA catalizada por complejos de rutenio quirales a temperatura ambiente (24 °C)

Ent	Catalizador (4' S-R-oxaz.)	Disolv.	CP's (%)	<i>cis</i> : <i>trans</i>	<i>cis</i> % <i>ee</i> (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	<i>trans</i> % <i>ee</i> (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	DEF (%)	DEM (%)	t (h)
1	<i>Pybox</i> <sup>iPr</sup> -RuCl	DCM	60	11:89	-60	81	5	20	24
2	<b>t2x-RuX</b> ( <sup>i</sup> Pr)	MeCN	2	32:68	0	0	7	13	43
3		PhNO <sub>2</sub>	11	31:69	23	18	5	nm	96
4		DCM	18	31:69	26	23	20	49	48
5		VB	28	31:69	34	32	4	17	96
6	<b>t2y-RuX</b> (Ind) <sup>a</sup>	DCM	8	36/64	-43	4	8	26	44
7		VB	14	39/61	-32	-2	5	8	48
8	<b>t2z-RuX</b> ( <sup>t</sup> Bu)	DCM	38	75/25	90	2	10	40	44
9		VB	83	83/17	96	-5	2	9	44
10	<b>t2z-RuCl</b> ( <sup>t</sup> Bu)	VB	83	82/18	96	-9	3	12	44
11	<b>t2z-RuBr</b> ( <sup>t</sup> Bu)	VB	89	84/16	97	6	2	7	44

<sup>a</sup>El carbono 4' de la oxazolina presenta configuración (*R*)

Las entradas 2 a 5 de la **tabla 6.8** reflejan el efecto del disolvente en la reacción de ciclopropanación asimétrica de VB y EDA utilizando como catalizador el isopropil derivado **t2x-RuX**. Como se ve, el rendimiento en ciclopropanos (CP's) parece depender fuertemente de la permitividad del disolvente empleado, siguiendo el orden VB > DCM > PhNO<sub>2</sub> > MeCN ( $\epsilon$ = 2,2; 8,9; 34,8 y 35,7 respectivamente). En realidad se mezclan dos factores adicionales, la relación VB:EDA y el carácter coordinante del disolvente. Cuando se usa VB como disolvente y reactivo (entrada 5, VB:EDA >40:1) se inhibe la reacción de HDC si la comparamos con los resultados en DCM (entrada 4, VB:EDA 5:1), posiblemente por el gran exceso de VB frente a EDA del primer caso. A pesar de ello solo se alcanza un 28% de CP's en 4 días y un 37% en seis días de reacción en estireno. Sin embargo la capacidad coordinante del disolvente parece la causa más probable para explicar la poca actividad catalítica de **t2x-RuX** en acetonitrilo (entrada 2) y nitrobenzono (entrada 3).

La **tabla 6.8** muestra además tres aspectos llamativos del comportamiento de **t2x-RuX** con respecto a su homólogo (4'S)-Pybox<sup>iPr</sup>-RuCl, pues ambos presentan como grupo quiral la (S)-4-isopropiloxazolina. El carbenoide **t2x-RuX** resulta menos quimioselectivo frente a la ciclopropanación que (4'S)-Pybox<sup>iPr</sup>-RuCl, menos diastereoselectivo hacia los CP's *trans* y sorprendentemente induce la formación del (1S, 2R)-CP como enantiómero mayoritario en el par *cis* en lugar del (1R, 2S)-CP que induce (4'S)-Pybox<sup>iPr</sup>-RuCl (entradas 1 y 4).

Otro aspecto muy llamativo, que no refleja la tabla, es que mezcla resultante de CP's tras la catálisis de **t2x-RuX** presenta una composición variable con el tiempo. Así en el espacio temporal de 5 a 96 h de reacción en VB (entrada 5) se incrementa el rendimiento de CP's (de 9 a 28%) pero paralelamente se aprecia un ligero incremento de los CP's *trans* (de 62 a 69%) y una mejora notable de la enantioselectividad tanto en el par *cis* (de 11 a 34% *ee* 1S, 2R) como en el par *trans* (de 5 a 32% *ee* 1R, 2R).

El cambio de topicidad en los ciclopropanos *cis* inducido por el indenil derivado **t2y-RuX** es en realidad consecuencia de que el carbono 4 de la oxazolina presenta quiralidad (R) mientras que tanto el de **t2x-RuX** como el de **t2z-RuX** presentan la contraria (S). Además prácticamente desaparece la enantioselectividad en el par *trans* (entradas 6 y 7 de la **tabla 6.8**).

Todavía más sorprendente resulta el comportamiento del (S)-4'-*tert*-butil derivado **t2z-RuX**. Presentando la misma quiralidad en la oxazolina que el isopropil derivado **t2x-RuX**, el *tert*-butil derivado **t2z-RuX** resulta mucho mas quimioselectivo hacia la ACP en DCM, invierte la diastereoselectividad en favor del par *cis* (75/25), incrementa la enantioselectividad de (1S, 2R)-CP hasta el 90% *ee* mientras que prácticamente desaparece la enantioselectividad del par *trans* (entradas 9 y 4 de la **tabla 6.8**). Es decir el incremento del volumen del sustituyente en la posición 4 de la oxazolina cambia por completo la quimioselectividad del catalizador y posiblemente las vías preferentes de aproximación del alqueno sobre el dicarbenoide de rutenio intermedio. Este

aspecto lo desarrollaremos después con estudios cinéticos y mecano cuánticos. Hasta donde sabemos nunca antes se ha descrito un cambio de topicidad en el C<sub>1</sub> de los ciclopropanos en una reacción de ACP catalizada por complejos de rutenio, especialmente con catalizadores *pybox*-Ru<sup>II</sup>. Existen algunos precedentes de un cambio de topicidad en el C<sub>1</sub> del ciclopropano inducida por el efecto del soporte en el caso de ciclopropanaciones catalizadas por complejos soportados *pyox*-Cu<sup>I/II</sup> [12] dónde el mecanismo de inducción de asimetría es completamente diferente.

La síntesis inequívoca de los complejos clorado **t2z-RuCl** y bromado **t2z-RuBr** permitió comprobar la poca influencia que ejerce el halógeno en la selectividad del proceso. Si acaso el derivado bromado **t2z-RuBr** es ligeramente más quimioselectivo hacia la ciclopropanación frente a HDC y disminuye ligeramente el % *ee* de 1*R*,2*R*. Como se aprecia en las entradas 10 y 11 de la **tabla 6.8** estos catalizadores pueden producir una conversión de EDA hasta un 65% de (1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilcarboxilato de etilo con **t2z-RuCl** y un 72% con **t2z-RuBr**. Esos rendimientos son más del doble que los mejores obtenidos con complejos Ru<sup>II</sup>-salen o Ru<sup>II</sup>-PNNP (**tabla 6.3**) y muy próximos al mejor obtenido con complejos Co<sup>II</sup>-salen (77%), aunque en este último caso con un diazocompuesto con mayores requerimientos estéricos como el diazoacetato de *tert*-butilo.

Por último, se extendió la reacción de ACP catalizada por nuestros complejos RuX<sub>2</sub>(*et*)(*impyox*) a otras olefinas. Se eligieron 4-metoxiestireno y 4-cloroestireno para comprobar la influencia de la densidad electrónica del sistema aromático del alqueno [ $\sigma_p$  = -0,27 (OMe), 0,00 (H), +0,23 (Cl).  $\mathcal{R}$  = -0,51 (OMe), 0,00 (H), -0,15 (Cl)]<sup>[139]</sup> en la ACP con respecto al estireno. Se ensayó también el 1-octeno, como alqueno con sustituyente alquílico. Las reacciones se llevaron a cabo con EDA 0,2 M, 3 mol % catalizador y usando la olefina como reactivo y disolvente a temperatura ambiente durante 44 h (**tabla 6.9**). Finalmente se ensayó la ciclopropanación intramolecular del diazoacetato de



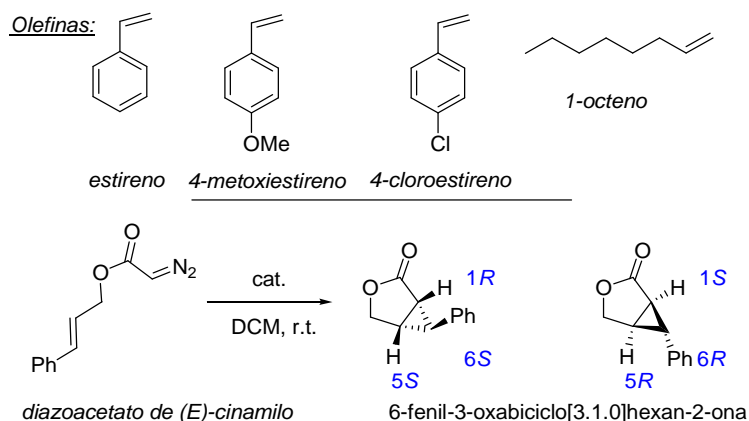
(*E*)-cinamilo donde coexisten en la misma molécula el grupo diazo y el alqueno, este último con un sustituyente alquílico y otro arílico en *trans*.

Las entradas 1 a 4 de la **tabla 6.9** indican que los *tert*-butil derivados **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** mantienen la diastereoselectividad *cis* en los CP's y la topicidad (1*S*, 2*R*) dentro del par *cis* a pesar de los cambios en la densidad electrónica del estireno. El estireno, portando mayor densidad e<sup>-</sup> (MeO,  $\sigma_p = -0,27$ ), presenta mayor proporción de productos de HDC (30%) frente a los CP's (54%), que el propio estireno (H,  $\sigma_p = 0,00$ , 15% vs 83%) o que el de menor densidad e<sup>-</sup> (Cl,  $\sigma_p = +0,23$ , 5% vs 57%). La enantioselectividad en el par *cis* hacia el enantiómero 1*S*2*R* [ 81% (OMe), 88% (Cl), 96% (H)] disminuye con el efecto resonante [ $\mathcal{R} = -0,51$  (OMe),  $-0,15$  (Cl),  $0,00$  (H)]<sup>[139]</sup> más que con el conjunto resonante mas el de campo ( $\sigma_p$ ). Similarmente el %ee de 1*S*2*S* en el par *trans* disminuye (o el de 1*R*2*R* aumenta) con el efecto resonante de los sustituyentes del estireno (véanse entradas 1, 3 y 4). Estos hechos claramente reflejan que nos encontramos ante un mecanismo complejo donde la quimio, la enantio y la diastereoselectividad dependen de factores mucho más complejos que el análisis de la densidad electrónica sobre los carbonos que interactúan en los TS.

Posiblemente el dato que más sorprende de la **tabla 6.9** es que casi no se aprecien productos de ciclopropanación con el 1-octeno después de 18 h de reacción con EDA en presencia de **t2z-RuCl** (entrada 5). Sin embargo, está publicado<sup>[38]</sup> que usando diazoacetato de *L*-mentilo y *Pybox*<sup>iPr</sup>-**RuCl** como catalizador en DCM, es posible obtener un 54% de CP's de 1-hepteno. En primera instancia se atribuyó la baja actividad catalítica a la poca solubilidad de **t2z-RuCl** en 1-octeno pues también se observaron cantidades muy bajas de productos de HDC. Efectivamente cuando se repitió la ciclopropanación de 1-octeno con EDA 0,2 M (5:1) en DCM, el catalizador fue activo pero para dar principalmente productos de HDC (60% de DEM y 10% de DEF) con CP's por debajo del 10%. Resulta evidente que con este tipo de olefina y catalizador la

quimioselectividad es casi completa hacia HDC a pesar de utilizar un exceso olefina/EDA de 5:1.

**Tabla 6.9.** ACP de EDA 0, 2 M y diferentes olefinas catalizadas al 3% mol por los *tert*-butil derivados **t2z-RuCl** y **t2z-RuBr** o el isopropil derivado **t2x-RuCl**.<sup>a</sup>



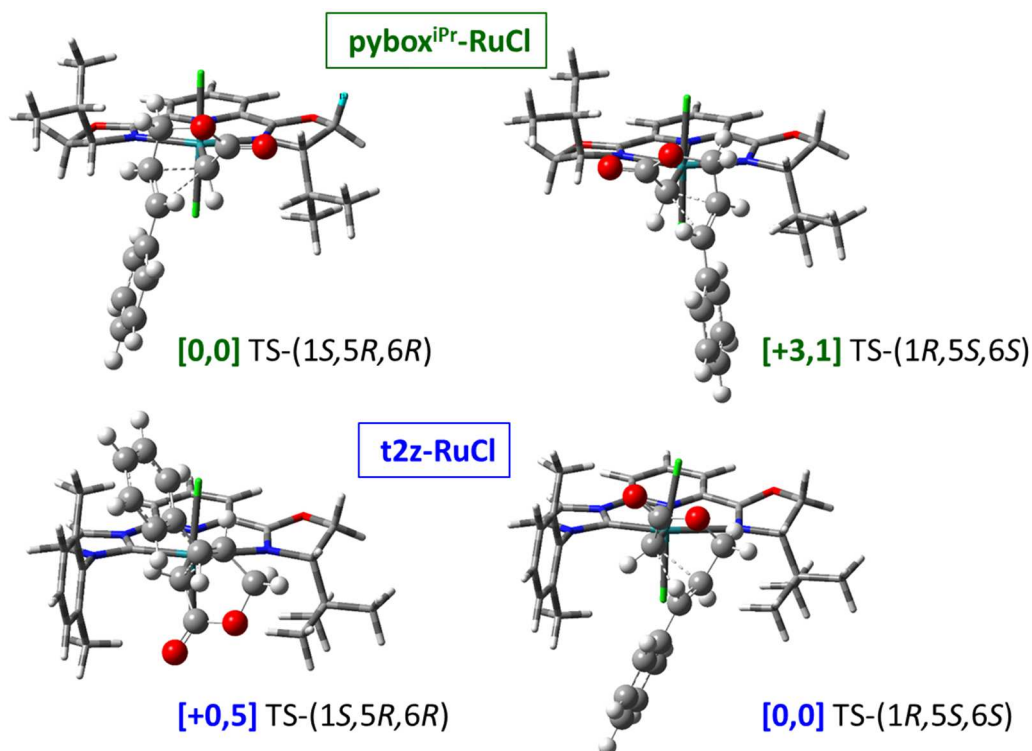
Ent.	Olefina	Cat. (4'- <i>t</i> Bu)	CP's (%)	<i>cis</i> / <i>trans</i>	<i>cis</i> % <i>ee</i>	<i>trans</i> % <i>ee</i>	<i>t</i> (h)
1	estireno	<b>t2z-RuCl</b>	83	82/18	96 (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	-9 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	44
2	estireno	<b>t2z-RuBr</b>	89	84/16	97(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	6 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	44
3	4-cloroestireno	<b>t2z-RuCl</b>	57	67/33	88 (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	2 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	72
4	4-metoxiestireno	<b>t2z-RuBr</b>	54	60/40	81 (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	11 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	120
5	1-octeno	<b>t2z-RuCl</b>	2	-/-	-	-	18
6	diazoacetato de ( <i>E</i> )-cinamilo	<b>t2z-RuCl</b>	51 <sup>b</sup>	0/100	-	41 (1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )	40
		(4'- <i>i</i> Pr)					
7	estireno	<b>t2x-RuCl</b>	37	31/69	35 (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	34 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	144
8	4-metoxiestireno	<b>t2x-RuCl</b>	35	28/72	63 (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )	45 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )	72
9	diazoacetato de ( <i>E</i> )-cinamilo	<b>t2x-RuCl</b>	51 <sup>b</sup>	0/100	-	45 (1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )	42

<sup>a</sup> Temperatura de reacción (23°C), disolvente la propia olefina. <sup>b</sup> Disolvente DCM.

La ciclopropanación intramolecular puede ser muy interesante como estrategia sintética, por ello se ensayó la ACP con el diazoacetato de (*E*)-cinamilo (entrada 6 de la **tabla 6.9**). Los resultados con **t2z-RuCl** en DCM fueron modestos (54% de CP's y un 41% *ee* de (1*R*, 5*S*, 6*S*)-6-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona, pero detectamos un posible error en la asignación

de la quiralidad de la molécula en la publicación de Nishiyama *et al* [38]. El biciclo es un aceite del que no se conoce su estructura por DRX. De acuerdo con el tipo de estructura que presenta el reactivo diazoacetato de (*E*)-cinamilo y el mecanismo conocido<sup>[4]</sup> para la ACP catalizada por (*4'S*)-*Pybox*<sup>iPr</sup>-**RuCl** solo se pueden obtener los dos enantiómeros que figuran en el esquema de la **tabla 6.9**. Para asignar la quiralidad de los carbonos en el biciclo mayoritario resultante de la ACP intramolecular del diazoacetato de (*E*)-cinamilo catalizada por (*4'S*)-*Pybox*<sup>iPr</sup>-**RuCl**, Nishiyama *et al* asignaron tentativamente la configuración [1*R*,5*S*-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-(-)-6-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona pues su rotación específica,  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -138,3^{\circ}$  en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> *c* = 1,03, era de signo contrario a la de (1*S*,5*R*)-(+)-6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona,  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +88,5^{\circ}$  en CHCl<sub>3</sub> *c* = 1,01, previamente obtenida por Doyle *et al*<sup>[276]</sup> con el catalizador Rh<sub>2</sub>(5*S*-MEPY)<sub>4</sub>. A pesar de la descripción de dos carbonos quirales en la nomenclatura [1*R*,5*S*-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )] del producto resultante de la catálisis (*4'S*)-*Pybox*<sup>iPr</sup>-**RuCl**, en realidad dicho biciclo presenta 3 carbonos quirales por lo que fundamentarse en el ángulo de rotación específica cuando se compara con otra sustancia que solo presenta dos carbonos quirales (1*S*, 5*R*) parece demasiado ‘tentativo’. En nuestras manos la ACP del diazoacetato de (*E*)-cinamilo catalizada por **t2z-RuCl** o **t2x-RuCl** (entradas 6 y 9 de la **tabla 6.9**) produjeron como mayoritario el enantiómero de topicidad contraria al resultante de la ACP catalizada por (*4'S*)-*Pybox*<sup>iPr</sup>-**RuCl**. Apoyados en las diferencias de energía libre entre los TS que dan acceso a ambos enantiómeros<sup>[361]</sup> (**figura 6.3**), puede establecerse que el enantiómero mayoritario de la catálisis por **t2z-RuCl** será el biciclo (1*R*,5*S*,6*S*), mientras que el mayoritario resultante de la catálisis por (*4'S*)-*Pybox*<sup>iPr</sup>-**RuCl** será el biciclo (1*S*,5*R*,6*R*), contrariamente a la asignación de Nishiyama *et al*.

**Figura 6.3.**  $\Delta\Delta G$  [kcal/mol] a nivel M06/CEP-121G(Ru):6-31+G(d,p) entre los TS que regulan la enantioselección de la ACP de diazoacetato de (*E*)-cinamilo.



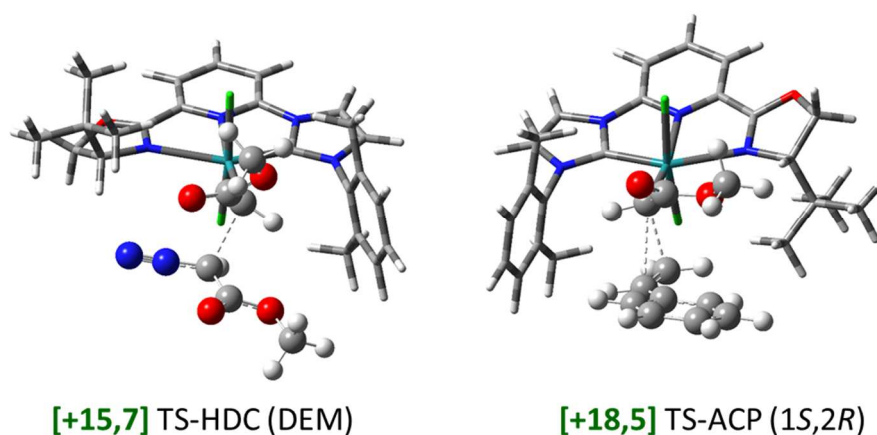
Tal y como se ha visto hasta ahora, la presencia del sustituyente *tert*-butilo en la oxazolina resulta clave para obtener elevadas enantioselectividades en el par *cis* de los productos de ciclopropanación de EDA con estirenos catalizadas por RuX<sub>2</sub>(*et*)(*impyox*). Cuando se introduce el grupo isopropilo en la posición 4' de la oxazolina, las enantioselectividades del par *cis* hacia el (1*S*,2*R*)-CP caen apreciablemente (entradas 1 y 3 vs 6 y 7 de la **tabla 6.9**), o lo que es lo mismo se aumenta el rendimiento en la formación del (1*R*,2*S*)-CP. Paralelamente se incrementan las enantioselectividades del par *trans* hacia (1*R*,2*R*)-CP, es decir aumenta el rendimiento de este enantiómero. Por tanto la disminución del volumen del sustituyente en la posición 4' de la oxazolina produce un cambio en la vía preferente del mecanismo incrementando la aproximación del estireno por la cara *Re* del carbeno.

Sin embargo la ACP intramolecular prácticamente es insensible al cambio de sustituyente isopropilo por *tert*-butilo en la posición 4' de la oxazolina. Ni la enantio, ni la diastereo, ni la quimioselectividad de la ACP del diazoacetato de (*E*)-cinamilo se ven alteradas por dicho cambio (entradas 6 y 9 de la **tabla 6.9**). No hemos realizado cálculos M06 para localizar los TS del catalizador **t2x-RuCl** equivalentes a los del **t2z-RuCl** de la **figura 6.3**, pero en el segundo caso las distancias más cortas entre el biciclo y el sustituyente en 4' es muy similar en ambos enantiómeros (2,20 y 2,26 Å). No se presentan CP's *cis* pues en este caso el reactivo ya es *trans* y no cambia la designación según las reglas<sup>[362]</sup> por la ciclación. Aunque sí cambia la configuración del C<sub>1</sub> después de la ciclación, ya que en la ACP intermolecular el ataque era por la cara *Si* y en la intramolecular es por la cara *Re*.

La disminución del volumen del sustituyente en 4' si produce cambios en la quimioselectividad de la ACP intermolecular. Los productos de la reacción HDC se incrementan con 4'-isopropilo y disminuyen los rendimientos de CP's: HDC/ACP 11%/83% **t2z-RuX** vs 21%/28% con **t2x-RuX** en estireno (entradas 11 y 5 **tabla 6.8**) y 29%/54% **t2z-RuBr** vs 30%/35% con **t2x-RuCl** y 4-metoxiestireno (entradas 11 y 5 **tabla 6.9**). Por tanto la disminución del volumen en 4' de la oxazolina incrementa la quimioselectividad hacia la reacción HDC favoreciendo la aproximación del EDA sobre el carbenoide de rutenio en mayor grado que lo hace sobre la aproximación del estireno. Estos datos parecen lógicos pues en el TS de aproximación del estireno al carbenoide de rutenio se requiere la ubicación de un carbono con dos hidrógenos mientras que en el TS de aproximación de EDA se requiere la ubicación de un carbono con un solo hidrógeno y por tanto con mayor demanda estérica (**figura 6.4**). A pesar de ello para alcanzar el TS más favorable de la reacción HDC que origina el DEM se requieren 15,7 kcal/mol en fase gas, realizándose la aproximación del EDA sobre el carbeno cuya orientación es de tipo *syn* con respecto al grupo <sup>t</sup>Butilo de la oxazolina (izquierda de la **figura 6.4**). Por el contrario la aproximación más

favorable del estireno es al carbeno de orientación tipo *anti* con respecto al <sup>t</sup>Butilo y alcanzar el TS requiere más energía (18,5 kcal/mol, derecha de la **figura 6.4**). Al considerar la energía de solvatación en DCM, la diferencia entre ambos TS ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) desciende desde 2,8 kcal/mol (gas) a 0,8 kcal/mol (SMD  $\alpha=1,1$  en DCM). Una diferencia mucho más acorde con la observación experimental de que HDC es la reacción preferente pero puede ser superada por ACP en exceso de estireno.

**Figura 6.4:**  $\Delta G^\ddagger$ <sup>[361]</sup> [kcal/mol M06/CEP-121G(Ru):6-31+G(d,p)] de los TS que regulan la quimioselectividad HDC/ACP de la reacción VB con EDA y **t2z-RuCl**

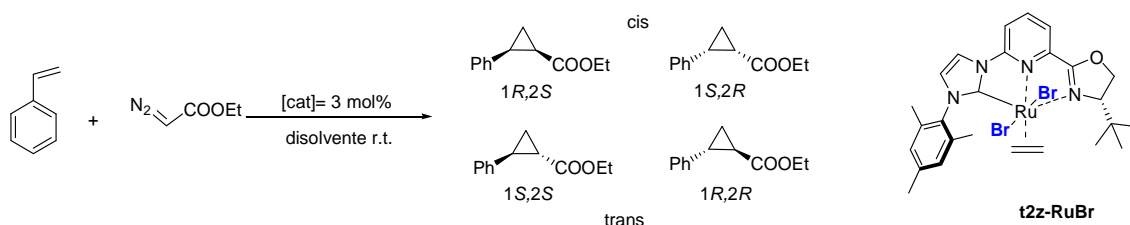


### 2.3. Estudio cinético y DFT del mecanismo de reacción de ACP

En el apartado anterior ya hemos comentado que en el transcurso de la reacción de VB y EDA en presencia de **t2x-RuX** se observaba un ligero incremento de la diastereoselectividad hacia los CP's *trans* y una mejora notable de la enantioselectividad tanto en el par *cis* hacia (1*S*,2*R*) como en *trans* hacia (1*R*,2*R*). Algo similar ocurre cuando la reacción está catalizada por **t2z-RuBr** (**tabla 6.10**). En este caso la diastereoselectividad aumenta hacia el par *cis* con el tiempo, se produce una mejora notable de la enantioselectividad del par *cis* hacia (1*S*,2*R*) y un ligero incremento de la proporción (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*) en el par *trans*, aunque próxima a una relación equimolecular. Estos datos experimentales parecen reflejar un mecanismo complejo donde los diferentes

enantiómeros provienen de carbenoides en equilibrio dinámico y donde cada carbenoide produciría diferente proporción de enantiómeros de CP.

**Tabla 6.10.** Evolución de la diastereo y la enantioselectividad en la ACP catalizada por **t2z-RuBr**



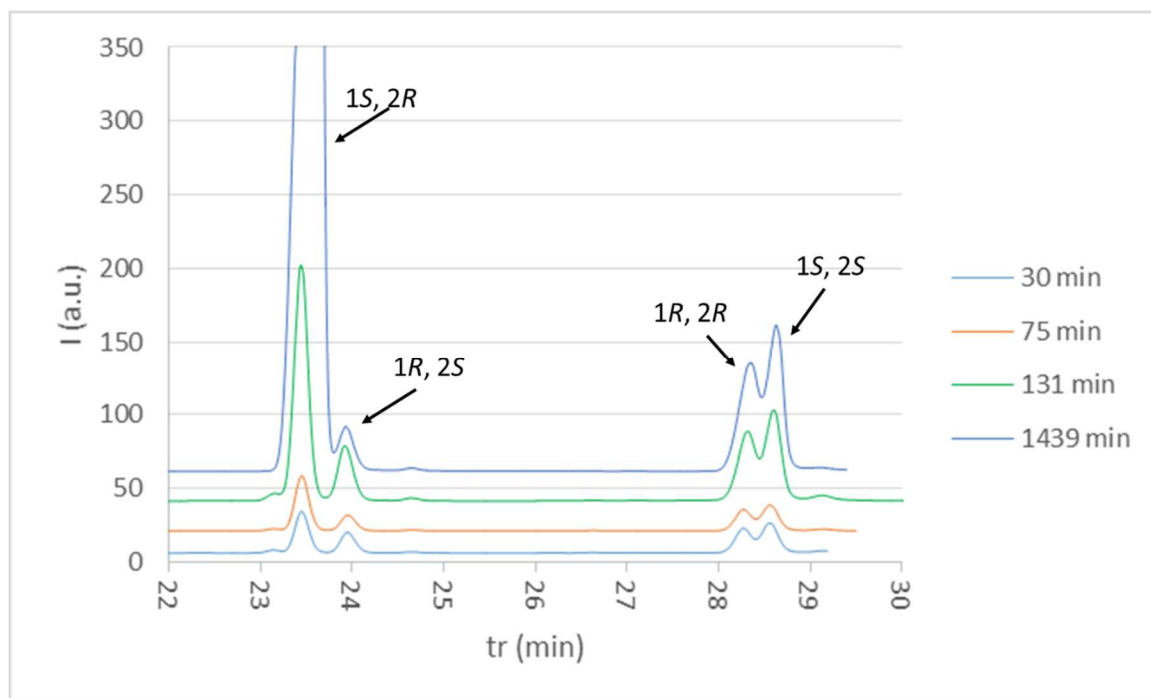
Tiempo (h)	CP's (%)	cis/trans (%)	% ee cis (1S, 2R)	% ee trans (1R, 2R)
2,5	15	71/29	66	-4
20	41	81/19	91	1
44	89	84/16	97	6

Para poder aproximar mejor el mecanismo se hacía necesario obtener mayor número de datos de la cinética de la reacción ACP/HDC catalizada por los complejos  $\text{RuX}_2(\text{et})(\text{impyox})$ . Por ello dentro del grupo de investigación se realizó un seguimiento pormenorizado de la cinética de descomposición de EDA 0,2 M en VB al 3%mol de **t2z-RuCl**, mediante GC (**figura 6.5**).<sup>[337]</sup> Los datos cinéticos confrontados con las conclusiones de un extenso estudio del mecanismo de las reacciones competitivas ACP/HDC mediante métodos DFT<sup>[361]</sup> han permitido aclarar dichos mecanismos y poder concluir el alcance y limitaciones de los catalizadores tipo  $\text{RuX}_2(\text{et})(\text{impyox})$ .

El estudio cinético se realizó añadiendo el EDA de una sola vez sobre una disolución del catalizador **t2z-RuCl**, 3 mol % con respecto al EDA, empleando el estireno como disolvente. La reacción se agitó a 296 K, 310 K y 318 K tomándose alícuotas a intervalos regulares (ver sección *Experimental*). De nuevo volvió a observarse una variación de las proporciones entre los diferentes enantiómeros tal y como muestran los cromatogramas de la **figura 6.5**.



**Figura 6.5.** Evolución de los cromatogramas GC en la reacción de EDA 0,17 M en VB y **t2z-RuCl** a 296 K.<sup>a</sup>



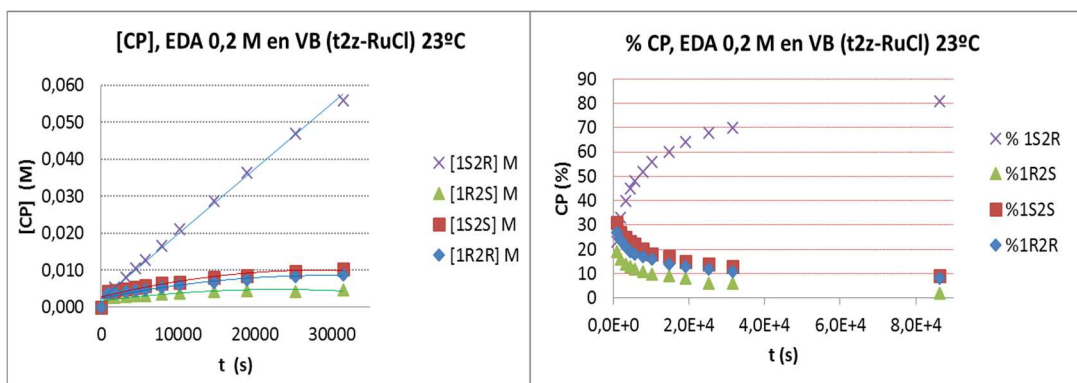
<sup>a</sup>Los tiempos de retención aparecen ligeramente desplazados con respecto a los descritos en la *Parte experimental* dado que se aumentó la temperatura de análisis GC a 130°C

En los primeros minutos de reacción se detectan concentraciones similares de todos los enantiómeros para, posteriormente, pasar a aumentar rápidamente la concentración del enantiómero (1*S*,2*R*) de forma lineal con el tiempo durante al menos en la primera mitad de la reacción (izquierda de la **figura 6.6**). Este aparente orden cero en la cinética de formación del enantiómero (1*S*,2*R*) debe ser consecuencia de que, en las condiciones de reacción, la olefina se usa como disolvente y su concentración permanece casi constante en el tiempo y la concentración de carbenos que originan preponderantemente el enantiómero (1*S*,2*R*) también debe ser cuasi-constante con el tiempo. La derecha de la **figura 6.6** muestra que la distribución en % de los enantiómeros de los CP's presenta una evolución muy diferente. Mientras (1*S*,2*R*) incrementa notablemente su proporción dentro de los CP's, su enantiómero (1*R*,2*S*) la disminuye produciéndose un incremento notable del % *ee* de dentro del par *cis* con el



tiempo de reacción. Paralelamente los % de (1S,2S) y (1R,2R) en el par *trans*, que son similares desde el inicio aunque ligeramente más abundante el (1S,2S), descienden su valor con el tiempo hasta prácticamente igualarse porque la velocidad de descenso del (1S,2S) es ligeramente mayor.

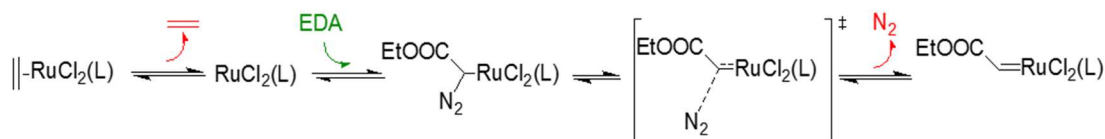
**Figura 6.6.** Evolución de los enantiómeros de 2-fenilciclopropilcarboxilato de etilo (M, izqda.; % de CP's, dcha.) en la reacción de EDA 0,17 M, VB y **t2z-RuCl**



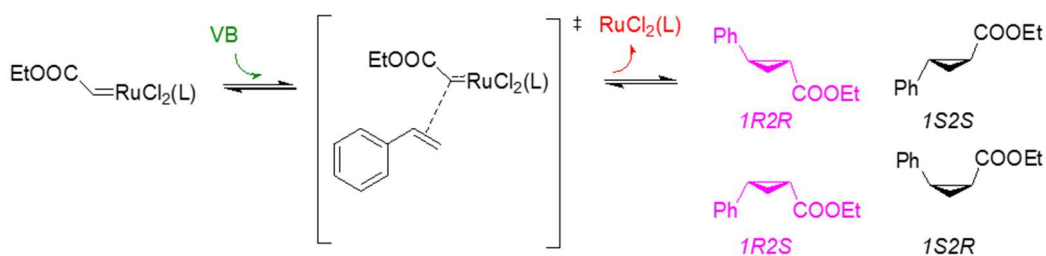
El mecanismo esperable para explicar los datos experimentales anteriores debiera ser similar al esbozado en el **esquema 6.1**. Por analogía de nuestros complejos  $\text{RuX}_2(\text{et})(\text{impyox})$  de simetría  $C_1$  con los  $\text{RuCl}_2(\text{et})(\text{pybox})$  de simetría  $C_2$ , el mecanismo de la ACP presentará dos etapas: la formación del carbenoide de rutenio(II) y la inserción del alqueno nucleófilo en dicho carbenoide para dar los CP's (**esquema 6.6**). En la primera etapa se produce la disociación del etileno en el catalizador, la inserción del EDA en el metal y la extrusión de  $\text{N}_2$  para formar el carbenoide de rutenio(II), siendo el TS de la extrusión de  $\text{N}_2$  el punto de mayor energía en la coordenada de reacción. La segunda etapa presenta su punto energético más alto en el TS de la inserción del alqueno en el carbenoide de forma concertada pero asíncrona. A este TS le sigue la posterior disociación del CP del metal dejando una vacante en la especie catalíticamente activa  $\text{RuCl}_2(\text{L})$  para continuar el ciclo catalítico en el segundo paso de la etapa 1. La etapa 2 es la más lenta y el TS más favorable con **t2z-RuCl** está representado en la **figura 6.4**.

**Esquema 6.6.** Mecanismo de ACP de VB y EDA en presencia de complejos de RuCl<sub>2</sub>

Etapa 1: formación del carbenoide de Rutenio(II)



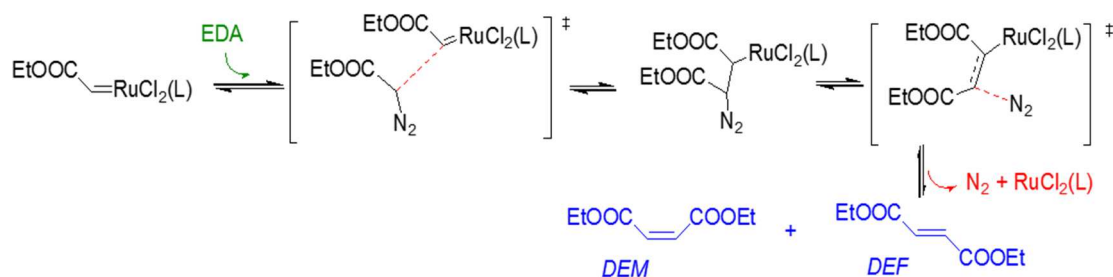
Etapa 2: Inserción del nucleófilo en el carbenoide de Rutenio(II)



Los estudios mecano-cuánticos realizados dentro del grupo,<sup>[361]</sup> usando como modelo ligeramente simplificado el diazoacetato de metilo y el N-(2,4-dimetilfenilo) para el grupo N-mesitilo del catalizador, indican que la reacción competitiva HDC comparte la primera etapa con la ACP mostrada en el **esquema 6.6**, y en la segunda etapa el nucleófilo atacante es el EDA en lugar del alqueno. En el caso de HDC se presentan dos TS en la segunda etapa, inserción de EDA en el carbenoide de Rutenio y la extrusión de N<sub>2</sub> (**esquema 6.7**), siendo la inserción de EDA el punto de mayor energía en la coordenada de reacción. La liberación de DEM o DEF dejan de nuevo libre la especie catalíticamente activa RuCl<sub>2</sub>(L) para continuar el ciclo en el segundo paso de la etapa 1.

**Esquema 6.7.** Mecanismo de HDC de EDA en presencia de complejos de RuCl<sub>2</sub>

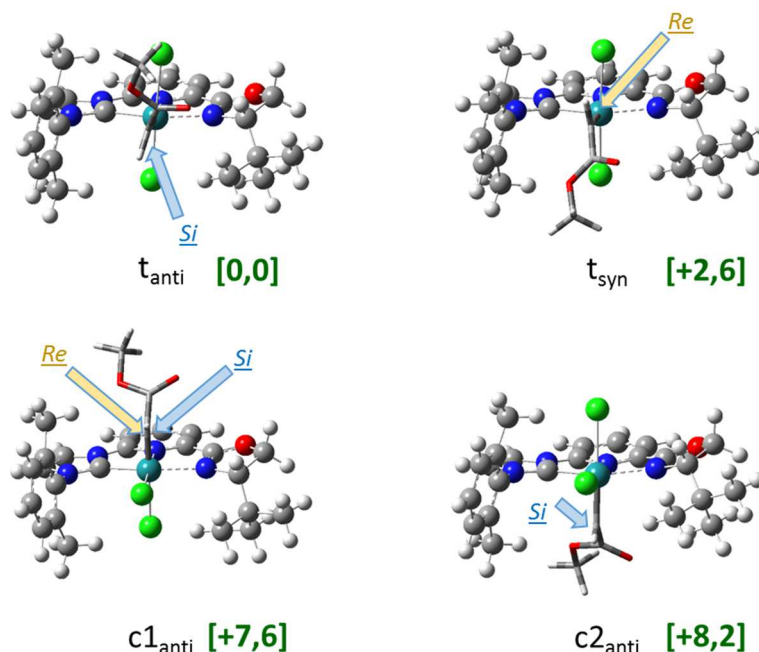
Etapa 2: Inserción del nucleófilo en el carbenoide de Rutenio(II)



Por lo tanto, la quimioselectividad HDC/ACP está gobernada por la diferencia de energía entre los TS de inserción de EDA o estireno durante la segunda etapa de ambas reacciones. Las energías y estructuras de los TS más favorables en presencia de **t2z-RuCl** aparecen en la **figura 6.4**. A pesar de que los datos experimentales de la **tabla 6.8** inducen a pensar inicialmente que la permitividad del disolvente favorece la HDC, los cálculos SMD indican claramente que la energía de solvatación penaliza en mayor grado alcanzar el TS de la HDC que el TS de la ACP, descendiendo  $\Delta\Delta G_{ACP-HDC}^\ddagger$  desde 2,8 kcal/mol (gas) a 0,8 kcal/mol (DCM). Por tanto los altos rendimientos de productos HDC en DCM son consecuencia de la menor proporción de alqueno frente a EDA usada en DCM y no a la permitividad del medio.

Debajo de los mecanismos, aparentemente sencillos, de las reacciones ACP y HDC que están expuestos en los **esquemas 6.6** y **6.7**, se esconden un elevado número de equilibrios competitivos consecuencia de las múltiples disposiciones posibles para los carbenoides de rutenio de **t2z-RuCl** resultantes de la etapa 1 (**figura 6.7**) y de las múltiples orientaciones posibles de la olefina durante su aproximación a cada carbenoide durante su inserción en la etapa 2.

**Figura 6.7:**  $\Delta\Delta G$  [kcal/mol M06/CEP-121G(Ru):6-31+G(d,p)] de los carbenoides de rutenio resultantes de la etapa 1 para la reacción de VB, EDA y t2z-RuCl



El carbenoide más estable y más rápido en formarse, designado como **t<sub>anti</sub>** por la disposición *trans* de los cloros y la orientación *anti* del carboxilato con respecto al grupo *tert*-butilo de la oxazolina (**figura 6.7**), presenta su cara *Si* como la más accesible a los nucleófilos dando origen al (1*S*,2*R*)-CP con gran *ee* y diastereoselectividad *cis*. El carbenoide **t<sub>syn</sub>**, algo menos estable que el anterior y ligeramente más reactivo, presenta la cara *Re* como la más accesible y da origen a (1*R*,2*R*)-CP con gran *ee* y diastereoselectividad *trans*. Ambos carbenoides, **t<sub>anti</sub>** y **t<sub>syn</sub>**, pueden interconvertirse por mera rotación del enlace Ru-carbeno con un gasto de energía inferior al requerido para la inserción de EDA o alquenos. El carbenoide designado como **c1<sub>anti</sub>** por la disposición *cis* de los cloros y la orientación *anti* del carboxilato y el grupo *tert*-butilo (**figura 6.7**), es mucho menos estable que los anteriores pero mucho más reactivo. El **c1<sub>anti</sub>** es diastereoselectivo hacia el par *trans* pero poco enantioselectivo con preferencia por (1*S*,2*S*)-CP sobre (1*R*,2*R*)-CP. La proximidad del carbenoide en **c2<sub>anti</sub>** al

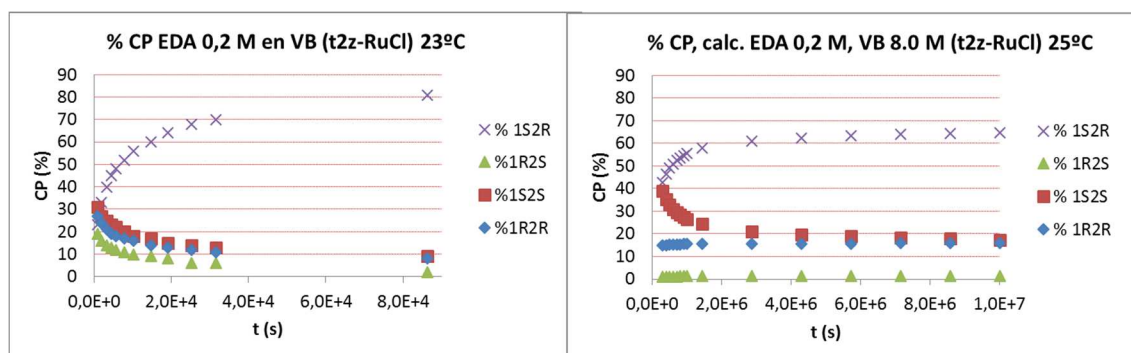
grupo *tert*-butilo lo hace ligeramente menos estable y reactivo que su homólogo **c1<sub>anti</sub>**. El carbenoide **c2<sub>anti</sub>** presenta la cara *Si* como la más accesible pero es poco diastereoselectivo con preferencia del (1*S*,2*S*)-CP sobre (1*S*,2*R*)-CP. Por tanto puede concluirse que (1*S*,2*R*)-CP provendrá muy mayoritariamente de la reacción de estireno con **t<sub>anti</sub>**, (1*R*,2*R*)-CP principalmente de la reacción con **t<sub>syn</sub>**, mientras que (1*S*,2*S*)-CP se originará desde **c1<sub>anti</sub>** y **c2<sub>anti</sub>**, siendo el (1*R*,2*S*)-CP el producto menos favorecido en todos los casos.

Para reproducir la cinética de formación de los productos de reacción ACP/HDC, aun aplicando una teoría simplista<sup>[363]</sup> como la del estado de transición,<sup>[364]</sup> se requiere la resolución de un complejo sistema de ecuaciones diferenciales, que reflejen las velocidades de transformación de unas especies en otras dentro del mecanismo propuesto. Con la colaboración de M.C. Arzamendi en el diseño del código para la representación de las citadas ecuaciones, hemos planteado el sistema diferencial de ecuaciones de velocidad a la luz de la teoría del estado de transición y lo hemos resuelto por métodos numéricos de integración.

El factor  $kT/h$  que acompaña a  $e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$  en la ecuación de Eyring se estima que tiene un valor de  $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a 298 K para las reacciones bimoleculares en disolución a temperatura ambiente,<sup>[363]</sup> y así se ha incorporado en las constantes de velocidad de todas las ecuaciones. Sin embargo la ecuación de Eyring incorporando las energías libres de los estados de transición calculadas por métodos DFT da como resultado constantes de velocidad excesivamente lentas. Otras teorías cinéticas más precisas, como la Teoría Variacional del Estado de Transición incluyendo coeficientes de transmisión dinámica, vibraciones cuantizadas y efecto túnel multidimensional,<sup>[365]</sup> han calculado que la suma de esos efectos llega a bajar la barrera de activación hasta 5,7 kcal/mol.<sup>[365b]</sup> Con el fin de aproximar mejor el tiempo de reacción, hemos incorporado a las ecuaciones de velocidad ese término energético de disminución (-5,7 kcal/mol) a la barrera de activación calculada por mPW1PW91.

El estudio conformacional de las moléculas y aductos involucrados en todos los pasos de los mecanimos propuestos para la ACP y HDC se realizaron a nivel mPW1PW91/CEP-121G(Ru):6-31G(d). A pesar de que el cálculo de las energías libres para todas las especies y conformaciones se hizo en fase gas, las predicciones de quimioselectividad, diastereo y enantioselectividad se ajustan razonablemente bien a los datos experimentales (**figura 6.8**). Para la reacción de EDA 0,2 M con VB 1,0 M en DCM y **t2z-RuCl** 0,006 M, la quimioselectividad calculada fue 18% ACP- 82% HDC frente a la experimental de 38% ACP- 50% HDC (entrada 8 de la **tabla 6.8**), la diastereoselectividad *cis/trans* calculada 64/36 (exp. 75/25), el %ee del par *cis* 96% (1*S*,2*R*)-CP (exp. 90% (1*S*,2*R*)-CP) y el %ee del par *trans* -10% (1*R*,2*R*)-CP (exp. 2% (1*R*,2*R*)-CP).

**Figura 6.8.** Evolución del % de los enantiómeros de 2-fenilciclopropilcarboxilato de etilo (exp, izqda.; mPW1PW91 dcha.) en la reacción de EDA 0,2 M y **t2z-RuCl** en VB



La izquierda de la **figura 6.8** representa la evolución de los % de enantiómeros para la reacción realizada con la olefina como disolvente. El método mPW1PW91 predice muy bien el fuerte aumento con el tiempo del % de (1*S*,2*R*)-CP, el fuerte descenso del % de (1*S*,2*S*)-CP y ajusta bastante correctamente los %ee correspondientes. El tiempo calculado para consumir el EDA es del orden de 500 veces superior al experimental. Esto supone que las energías para pasar los estados de transición calculadas por mPW1PW91 para HDC y ACP son unas 3,7 kcal/mol superiores a las experimentales. Un valor que perfectamente podría ser compensado por coeficientes de transmisión

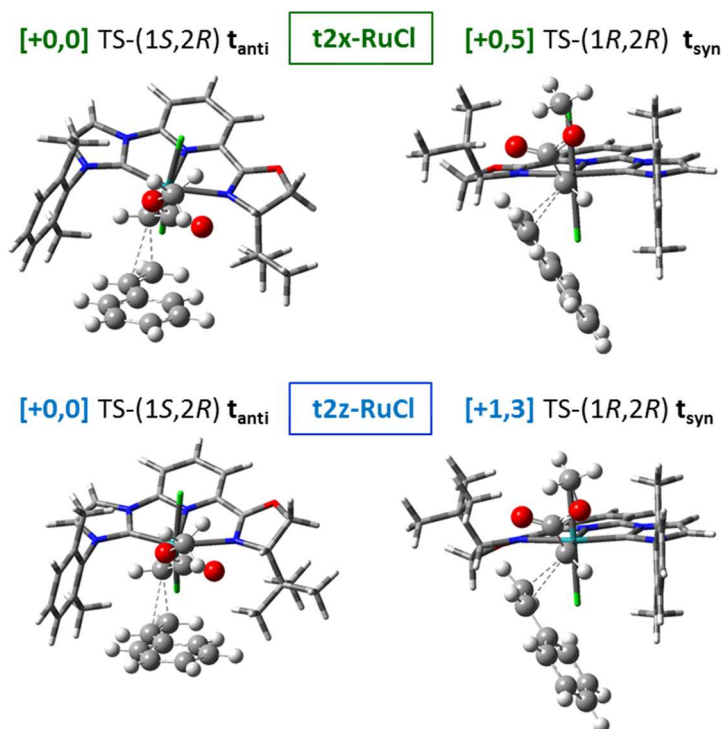
dinámica, vibraciones cuantizadas o efecto túnel multidimensional más allá de la teoría del estado de transición. A pesar de que los cálculos energéticos están realizados en fase gas, se concluye que mPW1PW91 ajusta bien las diferencias de energía relativas entre los TS de la ACP y algo peor las diferencias entre los TS de la ACP y los de la HDC.

Los datos experimentales y teóricos expuestos sobre el comportamiento como catalizadores de los complejos  $\text{RuX}_2(\text{et})(\text{impyox})$  en las reacciones de EDA con alquenos (ACP) o consigo mismo (HDC) ponen de manifiesto que la sustitución de una oxazolina en los complejos  $\text{RuX}_2(\text{et})(\text{pybox})$  por un NHC con un sustituyente voluminoso y plano como el mesitilo introduce cambios muy significativos en el comportamiento del catalizador. En los dicarbenoides *trans*-(Cl)<sub>2</sub> **t<sub>anti</sub>** y **t<sub>syn</sub>**, el grupo mesitilo prácticamente impide el acceso de los nucleófilos al carbono carbénico del carboxilato por su lado más próximo al mesitilo. Además la presencia de otro carbenoide en el ligando a través del anillo de imidazol, permite que los dicarbenoides *cis*-(Cl)<sub>2</sub> **c1<sub>anti</sub>** y **c2<sub>anti</sub>** (**figura 6.7**) tengan una presencia significativa en los primeros estadios de la reacción produciendo ciclopropanos con poca enantio y diastereoselectividad. Estos carbenoides son los más reactivos y se consumen pronto dejando paso a los dicarbenoides *trans*-(Cl)<sub>2</sub> **t<sub>anti</sub>** > **t<sub>syn</sub>** cuya concentración llega a ser prácticamente del 100% en el estado estacionario y son quienes finalmente más contribuyen a la quimio, enantio y diastereoselectividad del proceso. Cuando la posición 4' de la oxazolina es ocupada por un grupo relativamente poco voluminoso como el isopropilo, el carbeno del carboxilato todavía presenta una cierta libertad de giro sin gran coste energético y las diferencias energéticas entre **t<sub>anti</sub>** y **t<sub>syn</sub>** se hacen pequeñas lo que explica la baja enantioselectividad. El carbenoide **t<sub>syn</sub>**, que tiene el acceso de la olefina más fácil que **t<sub>anti</sub>**, pasa a dirigir los productos de la reacción principalmente porque son posibles mayor número de orientaciones de aproximación del alqueno con muy poco coste energético: por ej. TS-(1R,2R), en la **figura 6.9**, y TS-(1S,2S), no mostrado, presentan  $\Delta\Delta G^\ddagger < 0,6$



kcal/mol. Por ello se obtiene una diastereoselectividad *trans*-CP's con **t2x-RuCl**. Paralelamente el EDA también cabe en el hueco y, puesto que es más reactivo que el alqueno, domina la quimioselectividad hacia HDC con **t2x-RuCl**.

**Figura 6.9:**  $\Delta\Delta G^\ddagger$  [kcal/mol mPW1PW91/CEP-121G(Ru):6-31G(d)] de TS's de inserción del estireno sobre los  $t_{anti}$  y  $t_{syn}$  correspondientes a **t2x-RuCl** y **t2z-RuCl**



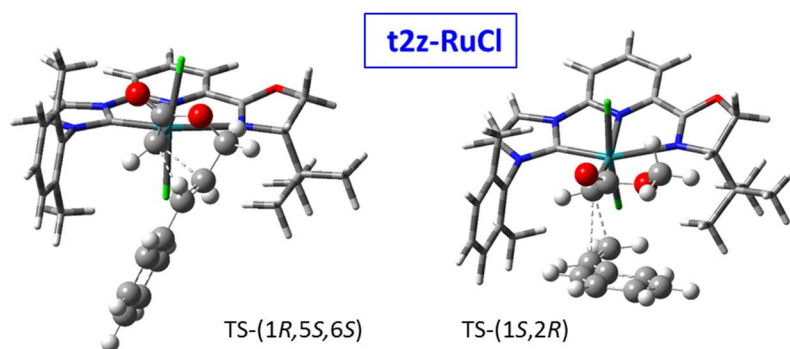
Sin embargo la introducción del grupo *tert*-butilo en la posición 4' de la oxazolina limita mucho el giro del carbeno  $t_{syn}$  (Cl-Ru-CH-CO $\approx$ 20-45°) necesario para reaccionar fácilmente con la olefina. Por ello  $t_{syn}$  se vuelve mucho menos reactivo que  $t_{anti}$ , ya que el *tert*-butilo no afecta a la libertad de giro de  $t_{anti}$  (figura 6.9). Por tanto  $t_{anti}$  gobierna el estado estacionario del ciclo catalítico de complejos como **t2z-RuCl**. Al hueco que presenta  $t_{anti}$ , el EDA prácticamente no puede acceder por sus dos sustituyentes en el carbono atacante (N<sub>2</sub> y COOEt), mientras que el alqueno sí tiene acceso fácil a la cara *Si* del carbenoide cuando está insustituido en el carbono atacante. Esto provoca la quimioselectividad hacia ACP durante la catálisis con **t2z-RuCl**. La diastereoselectividad *cis* es



consecuencia de que el acceso de un fenilo por el lado de los halógenos está muchísimo más impedido que orientándose hacia el exterior del complejo. Finalmente la enantioselectividad en el par *cis* es consecuencia de que el (1*R*,2*S*)-CP debería proceder del ataque del alqueno a  $t_{\text{syn}}$  pero este carbeno está muy limitado en el giro por lo que es poco reactivo, mientras que (1*S*,2*R*)-CP proviene de  $t_{\text{anti}}$  mediante un acceso estéricamente muy fácil (**figura 6.9**).

Tal vez parezca una contradicción que en la ACP intramolecular del diazoacetato de (*E*)-cinamilo catalizada por **t2z-RuCl** se obtenga preferentemente el enantiómero (1*R*,5*S*,6*S*) cuando en la ACP intermolecular se obtiene preferentemente el (1*S*,2*R*)-CP. En realidad el ataque del alqueno sobre el carbeno se produce preferentemente por la cara *Si* del carbeno en ambos casos (**figura 6.10**) pero las reglas de nomenclatura asignan una configuración del primer carbono 1*R* en un caso y 1*S* en el otro.

**Figura 6.10.** TS's preferentes en la ACP intra (izda.) e intermolecular (dcha.)



Este capítulo demuestra el interés de los ligandos tridentados tipo *impyox* en complejos octaédricos de rutenio por la gran limitación estérica que producen, particularmente cuando incorporan los grupos mesitilo en el imidazol-2-ilideno y el *tert*-butilo en 4' de la oxazolina. Así **t2z-RuCl** ejerce un gran enantiocontrol hacia ciclopropanos (1*S*,2*R*) derivados de estireno.



### **3. Parte Experimental**

#### **3.1. Reacciones de dimerización de EDA catalizadas por **b1a-Ag**, **b1a-RuX-Cl** y **b2a-RuCl****

##### *Activación de los complejos de Ru(II)*

Sobre una disolución de  $\text{AgBF}_4$  (136 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de diclorometano anhidro se añadió **b2a-RuCl** (130 mg, 0,2 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas observándose la aparición de un precipitado blanco que fue eliminado mediante filtración en atmósfera protegida suponiendo el 100% de la eliminación de Cl de la esfera de coordinación del complejo. Se tomó una alícuota de la disolución preparada “in situ” para llevar a cabo los ensayos catalíticos.

##### *Ensayos catalíticos*

##### Sistema catalítico: Complejos **b1a-Ag** o **b1a-RuX-Cl** sin activar:

Sobre una disolución 200 mM de EDA en  $\text{CDCl}_3$  se añade el complejo (**b1a-Ag**) o **b1a-RuX-Cl** (4 mM) y se mantiene la mezcla de reacción a la temperatura correspondiente a cada ensayo (25°C ó 60°C).

##### Blanco para la descomposición del EDA a 60 °C:

Se calienta a 60 °C una disolución de EDA 200 mM en  $\text{CDCl}_3$ . Se analiza la evolución de la reacción periódicamente mediante  $^1\text{H}$ -RMN.

##### Sistema catalítico: Precatalizador **b2a-RuCl** activado mediante tratamiento con $\text{AgBF}_4$ :

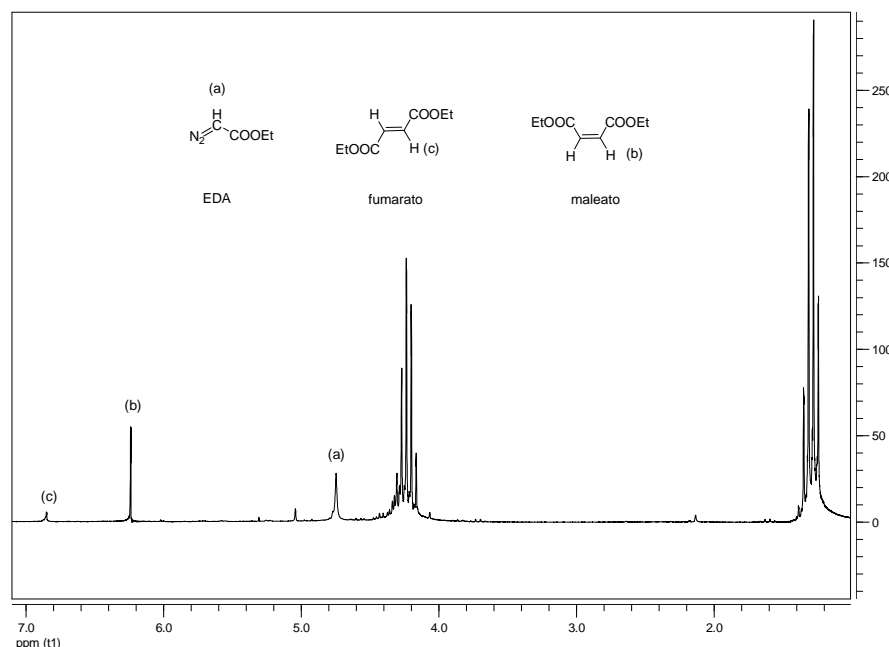
Las reacciones de dimerización de EDA se monitorizan mediante  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ). Se añaden (50  $\mu\text{L}$ ) de disolución del catalizador activado (2 mM en la mezcla de reacción) sobre una disolución 200 mM en EDA en  $\text{CDCl}_3$  y se mantienen a la temperatura fijada.

##### Determinación de los rendimientos mediante $^1\text{H}$ -RMN

El avance de la reacción se observa mediante desaparición de las señales

$\text{N}_2=\text{CH}-\text{COOEt}$  (4,75 ppm) (a) y la aparición de las señales correspondientes a  $\text{COOEt}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$  (fumarato de dietilo) (6,85 ppm) (c) y (maleato de dietilo) (6,25 ppm) (b).

**Figura 6.11.** Ejemplo de los ensayos de dimerización de EDA.



Los rendimientos de reacción se calculan mediante las ecuaciones (6.1), (6.2) (6.3) y (6.4):

$$\text{RdtoFumarato}(\%) = \frac{[\text{Fumarato}]}{[\text{EDA}]_0 \times 0,5} \times 100 \quad (6.1)$$

$$\text{RdtoMaleato}(\%) = \frac{[\text{Maleato}]}{[\text{EDA}]_0 \times 0,5} \times 100 \quad (6.2)$$

$$[\text{Fumarato}] = ([\text{EDA}]_0 \times 0,5) \times \frac{\text{area Fumarato}}{\text{area EDA} + \text{area Fumarato} + \text{area Maleato}} \quad (6.3)$$

$$[\text{Maleato}] = ([\text{EDA}]_0 \times 0,5) \times \frac{\text{area Maleato}}{\text{area EDA} + \text{area Fumarato} + \text{area Maleato}} \quad (6.4)$$

### 3.2. Metodología general en las reacciones de ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC tridentados.

#### Utilizando estireno como disolvente

Se añade una disolución de diazoacetato de etilo (1M) en estireno durante 2 horas sobre una disolución del catalizador (0,03 mmol) y una cantidad conocida de n-decano en estireno (5 ml). La disolución resultante se mantiene

en agitación a temperatura ambiente. Periódicamente se extraen alícuotas (100  $\mu$ L) de la mezcla de reacción y se diluyen en diclorometano (1/10) y se analizan mediante GC.

Utilizando diclorometano, nitrobenceno o acetonitrilo como disolventes.

Se añade una disolución de diazoacetato de etilo (1M) en el disolvente correspondiente durante 2 horas sobre una disolución del catalizador (0,03 mmol), estireno (520 mg, 5mmol) y una cantidad conocida de n-decano en el disolvente correspondiente (5 ml) en un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente. Periódicamente se extraen alícuotas (100  $\mu$ L) de la mezcla de reacción y se disuelven en diclorometano hasta 1 ml y se analizan mediante GC.

Datos para la cinética de las reacciones de ciclopropanación de estireno y EDA catalizada por **t2z-RuX**:

Temperatura 296 K

t(s)	[1S,2R] (M)	[1R,2S] (M)	[1R,2R] (M)	[1S,2S] (M)	[EDA] (M)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1700
900	0,0053	0,0038	0,0055	0,0063	0,1317
1800	0,0074	0,0038	0,0048	0,0061	0,1385
3180	0,0092	0,0031	0,0061	0,0063	0,1370
4500	0,0107	0,0032	0,0048	0,0055	0,1400
5700	0,0122	0,0033	0,0048	0,0058	0,1352
7860	0,0155	0,0039	0,0055	0,0066	0,1311
10200	0,0213	0,0041	0,0061	0,0075	0,1205
14700	0,0276	0,0036	0,0061	0,0073	0,1193
18960	0,0349	0,0031	0,0059	0,0069	0,1140
25260	0,0463	0,0037	0,0075	0,0089	0,0905
31500	0,0559	0,0045	0,0084	0,0095	0,0784

Temperatura 310 K

t(s)	[1S,2R] (M)	[1R,2S] (M)	[1R,2R] (M)	[1S,2S] (M)	[EDA] (M)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,1688
300	0,005	0,003	0,005	0,005	0,1516
1200	0,015	0,003	0,005	0,006	0,1401
2220	0,017	0,002	0,004	0,005	0,1326
3480	0,027	0,002	0,004	0,005	0,1198
4620	0,042	0,003	0,006	0,007	0,0961
6600	0,060	0,003	0,007	0,009	0,0682
9060	0,081	0,003	0,009	0,010	0,0442
13020	0,096	0,003	0,010	0,012	0,0353
18900	0,143	0,002	0,011	0,013	-0,0101

Temperatura 318 K

t(s)	[1S,2R] (M)	[1R,2S] (M)	[1R,2R] (M)	[1S,2S] (M)	[EDA] (M)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,2116
600	0,0118	0,0041	0,0064	0,0077	0,1698
1500	0,0372	0,0052	0,0093	0,0105	0,1261
2460	0,0579	0,0051	0,0103	0,0120	0,1135
3360	0,0644	0,0036	0,0091	0,0101	0,1111
4380	0,0902	0,0048	0,0105	0,0128	0,0757
6240	0,1294	0,0050	0,0129	0,0154	0,0358
8520	0,1600	0,0047	0,0144	0,0169	0,0015

### 3.3. Reacciones de ciclopropanación catalizadas por complejos de Ru(II)-NHC tridentados con olefinas diferentes a estireno

La metodología general para llevar a cabo estas reacciones de ciclopropanación fue similar a la descrita para la ciclopropanación con estireno como disolvente.

Todos los ciclopropanos se sintetizaron con anterioridad utilizando Ru-*pybox* como catalizador de acuerdo a la metodología descrita por Nishiyama, lo

que permitió realizar la correcta asignación de sus respectivas configuraciones mediante comparación con la descrita en la ref.<sup>[38]</sup>

La enantioselectividad fue determinada usando cromatografía líquida de alta resolución empleando como fase estacionaria una columna Lux Cellulose 3, Phenomenex, 250X4,6 mm, con un detector de absorción UV con longitudes de onda de 220 nm. Las fases estacionarias consistieron en mezclas de isopropanol y hexano.

### **Ciclopropanación de 4-metoxiestireno y EDA**

#### Etil-2-(4-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

A una disolución de *S,S*-*PrPybox* (36 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 mL) se añade [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (18,0 mg, 0,03 mmol) y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo se añade 4-metoxiestireno (2,0 mL, 15 mmol) y se agita durante 5 min y a la disolución resultante se le añade durante 6 horas una disolución de EDA (342 mg, 3 mmol) en DCM (1 mL). La disolución resultante se agita durante 16 horas y pasado este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía flash en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 8:1) para obtener etil-2-(4-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato (400 mg, 61%) como una mezcla de los diasterómeros *cis* (7%) y *trans* (93%). El espectro de RMN del diasterómero *cis* coincidió con el descrito por la referencia<sup>[356]</sup>

La mezcla de ciclopropanos fueron analizados por GC con el siguiente programa de temperaturas:

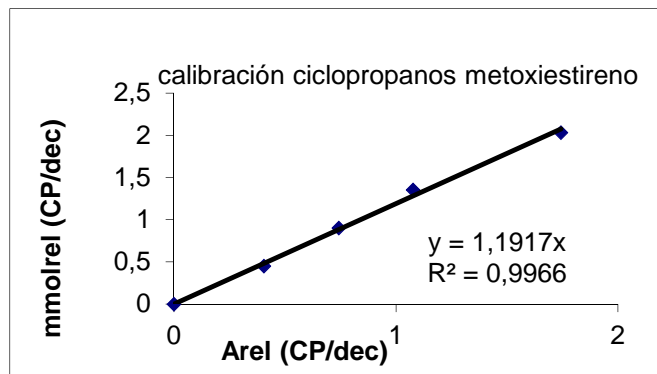
T inicial=40°C durante 5 minutos. Incremento hasta 200°C a 15°C/min. Mantenimiento 200°C durante 5 minutos.

Tiempos de retención: par *cis* 18,08 min; par *trans* 18,98 min.

La determinación del rendimiento para los ciclopropanos se llevó a cabo mediante la utilización de un patrón interno, decano. Se realizó una recta de

calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas ciclopropanos/ decano.

Mmol relativos = mmol ciclopropanos /mmol patrón (decano). Se utilizó la siguiente curva de calibrado:



El rendimiento de ciclopropanación se calculó a través de la ecuación (6,6):

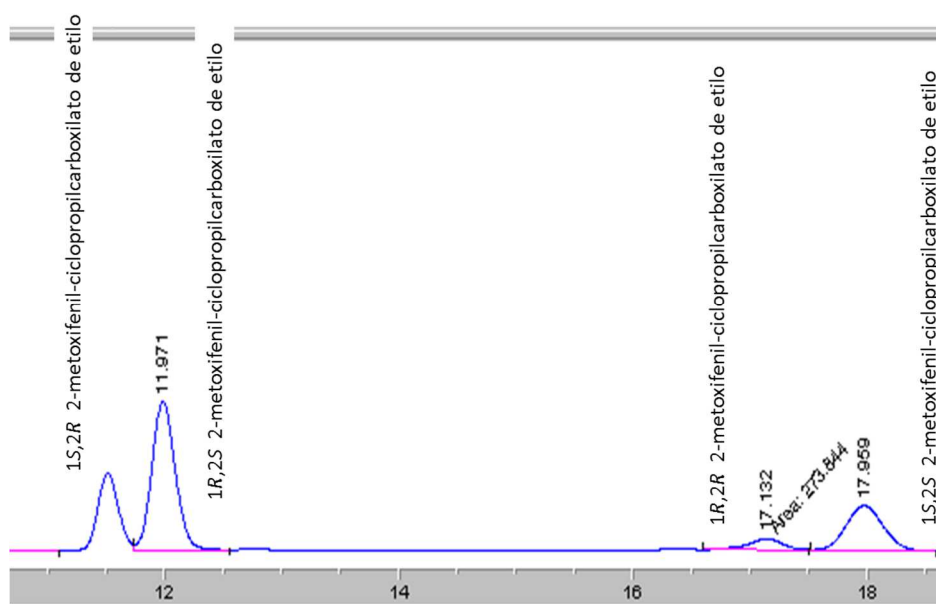
$$\text{Rdto (\%)} = \text{mmol dec} / \text{mmol EDA} \cdot (\text{area CP} / \text{área dec.}) \cdot (1,1917) \cdot 100 \quad (6,6)$$

La topicidad de los enantiómeros fue asignada de acuerdo a la descrita por Nishiyama<sup>[38]</sup> tras análisis en HPLC:

Fase móvil: hexanos/<sup>i</sup>PrOH 99:1; Flujo 0,8 mL/min.

Tiempos de retención: (1*R*, 2*R*): 9,91 min.; (1*S*2*S*): 11,97 min.; (1*S*, 2*R*): 17,13 min., (1*R*, 2*S*): 17,96 min.

**Figura 6.12**





### Test catalítico

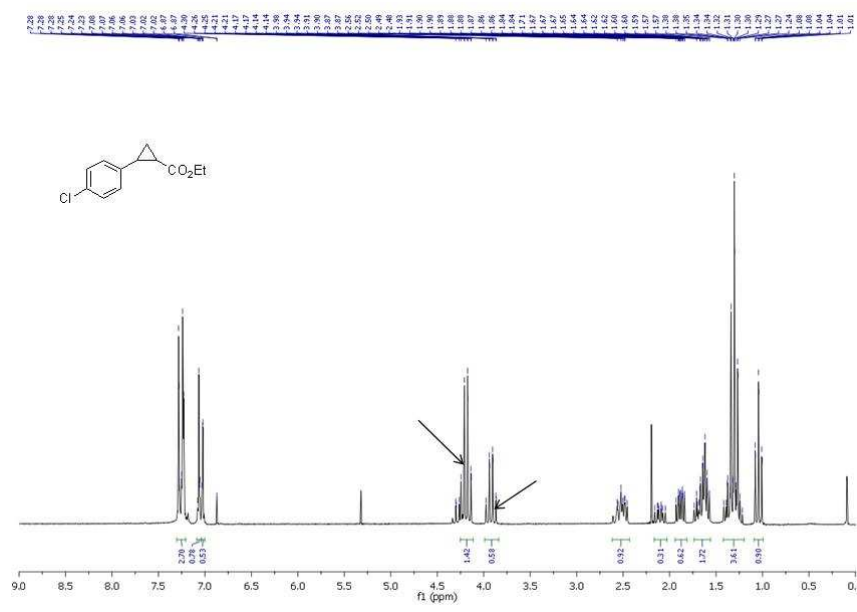
En un matraz schlenk se disolvieron el catalizador (0,03 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxiestireno en 4-metoxiestireno (4 mL). Se añadió a la mezcla resultante una disolución de EDA (114 mg, 1 mmol) 4-metoxiestireno (1 mL) durante 6 horas. Una vez concluida la adición, la disolución resultante se agitó durante 18 horas más y se evaporó a presión reducida la mayor parte del exceso de 4-metoxiestireno para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 8:1).

### **Ciclopropanación de 4-cloroestireno y EDA**

#### Etil-2-(4-clorofenil)ciclopropan-1-carboxilato

A una disolución de *S,S*-*i*PrPybox (30 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 mL) se añade [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (18,4 mg, 0,03 mmol) y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo se añade 4-cloroestireno (1,05 mL, 8,3 mmol) y se agita durante 5 min y a la disolución resultante se le añade durante 6 horas una disolución de EDA (190 mg, 1,66 mmol) en DCM (2 mL). La disolución resultante se agita durante 16 horas y pasado este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía flash en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos y posteriormente, hexanos/acetato de etilo 9:1) para obtener etil-2-(4-clorofenil)ciclopropan-1-carboxilato (400 mg, 61%) como una mezcla de los diasterómeros *cis* (29%) y *trans* (71%). El espectro de RMN del diasterómero *cis* coincidió con el descrito por la referencia<sup>[356]</sup>

Figura 6.13



La mezcla de ciclopropanos fueron analizados por GC con el siguiente programa de temperaturas:

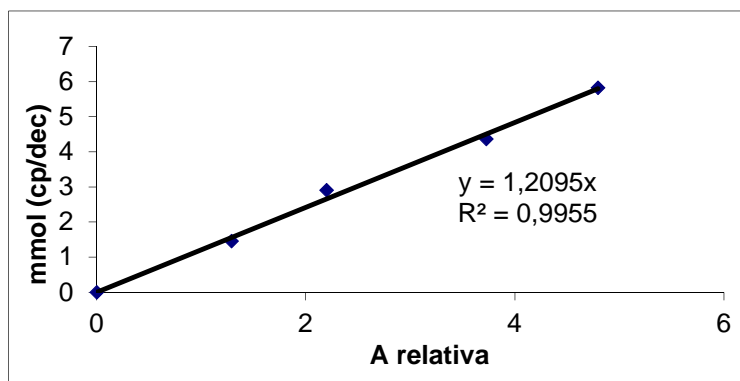
T inicial=40°C durante 5 minutos. Incremento hasta 200°C a 15°C/min. Mantenimiento 200°C durante 5 minutos.

Tiempos de retención: par *cis* 16,80 min; par *trans* 17,47 min.

La determinación del rendimiento para los ciclopropanos se llevó a cabo mediante la utilización de un patrón interno, decano. Se realizó una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas ciclopropanos/ decano.

Mmol relativos = mmol ciclopropanos / mmol patrón (decano)

Se utilizó la siguiente curva de calibrado:



El rendimiento de ciclopropanación se calculó a través de la ecuación (6,7):

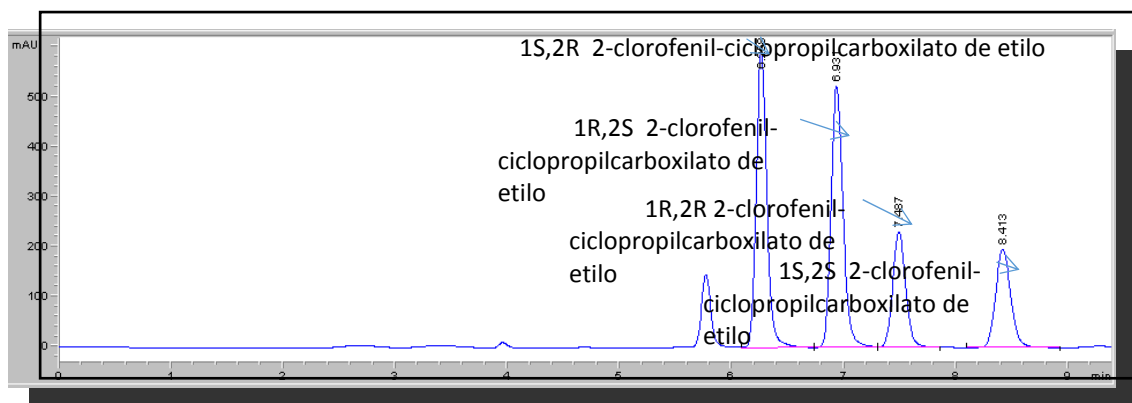
$$\text{Rdto (\%)} = \text{mmol dec / mmol EDA} \cdot (\text{area CP / área dec.}) \cdot (0,9955) \cdot 100 \quad (6,7)$$

La topicidad de los enantiómeros fue asignada de acuerdo a la descrita por Nishiyama<sup>[38]</sup> tras análisis en HPLC:

Fase móvil: hexanos/*i*PrOH 95:5; Flujo 0,8 mL/min.

Tiempos de retención: (1*R*, 2*R*): 5,93 min.; (1*S*,2*S*): 6,50 min.; (1*S*, 2*R*):7,08 min., (1*R*, 2*S*): 7,87min.

**Figura 6.14**



### Test catalíticos

En un matraz schlenk se disolvieron el catalizador (0,015 mmol) y una cantidad conocida de decano en 4-cloroestireno (3 mL). Se añadió a la mezcla resultante una disolución de EDA (56 mg, 0,49 mmol) 4-cloroestireno (1 mL) durante 6 horas. Una vez concluida la adición, la disolución resultante se agitó durante 18 horas más y se evaporó a presión reducida la mayor parte del exceso de 4-cloroestireno para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos y posteriormente hexanos/acetato de etilo 9:1).

### **Ciclopropanación de diazoacetato de *trans*-cinamilo**

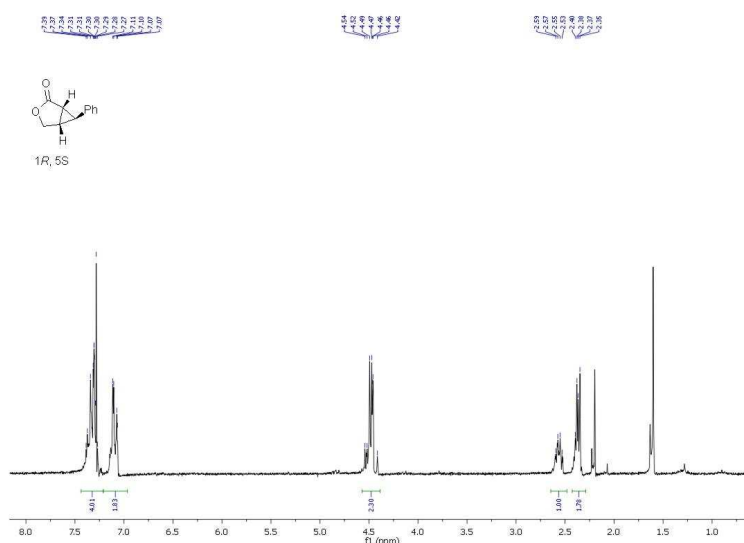
El diazoacetato de *trans*-cinamilo se preparó de acuerdo a la ref. <sup>[38, 366]</sup>

#### [(1α, 5α, 6β)]-(-)-6-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona

A una disolución de *S,S*-*PrPybox* (24 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 mL) se añade [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (12 mg, 0,02 mmol) y se agita a temperatura

ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo se añade una disolución de diazoacetato de *trans*-cinámico (404 mg, 2,0 mmol) en DCM (1,0 mL) durante 3 horas y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado ese tiempo se elimina el disolvente mediante destilación a presión reducida obteniendo un sólido que se purifica mediante cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo 4:1 luego acetato de etilo para obtener [(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ )]-(-)-6-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (210 mg, 60%).

**Figura 6.15**



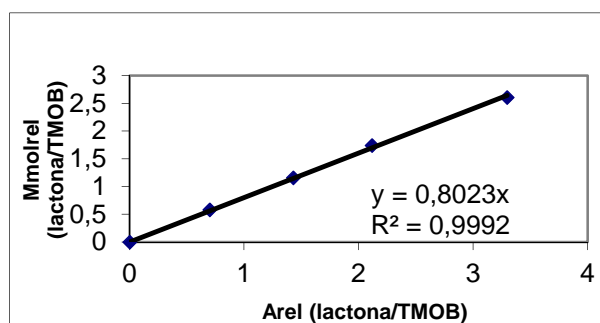
T inicial=40°C durante 5 minutos. Incremento hasta 200°C a 15°C/min.  
 Mantenimiento 200°C durante 10 minutos.

Tiempos de retención: 27,14 min.

La determinación del rendimiento para los ciclopropanos se llevó a cabo mediante la utilización de un patrón interno, decano. Se realizó una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas ciclopropanos/ decano.

Mmol relativos = mmol ciclopropanos / mmol patrón (decano)

Se utilizó la siguiente curva de calibrado:



El rendimiento de ciclopropanación se calculó a través de la ecuación (6,12):

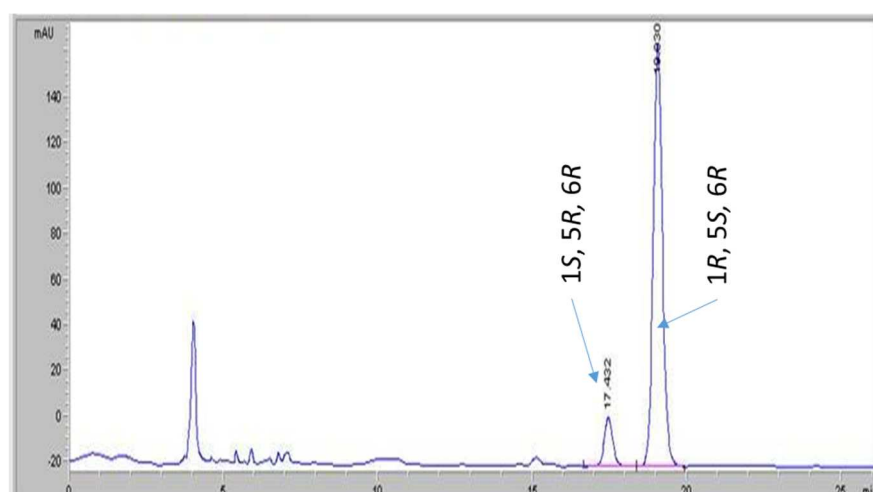
$$(6,12) \text{ Rdto (\%)} = \text{mmol dec / mmol EDA} \cdot (\text{area CP / área dec.}) \cdot (0,9992) \cdot 100$$

La topicidad de los enantiómeros fue asignada de acuerdo a la descrita por Nishiyama<sup>[38]</sup> tras análisis en HPLC:

Fase móvil: hexanos/*i*PrOH 98:2; Flujo 0,8 mL/min.

Tiempos de retención: (1*S*, 5*R*): 17,43 min.; (1*R*, 5*S*): 19,03 min.

**Figura 6.16**



### Test catalítico

A una disolución de catalizador (0,015 mmol) y decano en DCM (3mL) se añadió una disolución de diazoacetato de *trans*-cinamilo (110 mg, 0,5 mmol) en DCM (2,0 mL) durante 3 h. La disolución resultante se agito a temperatura ambiente durante 20 horas y, pasado ese tiempo, se eliminaron los volátiles a presión reducida para obtener un sólido que se purificó mediante cromatografía de columna.



## Conclusiones

---





## Conclusiones

### Capítulo 1: Inmovilización de ligandos piridinoxazolínicos

Los rendimientos de ciclopropanos obtenidos para los catalizadores en flujo continuo son similares a los obtenidos en fase homogénea (50%, **Tabla 1.5**) una vez optimizada la velocidad de flujo y la composición del polímero. En los procesos en flujo continuo, los reactivos son forzados a discurrir a través de los canales definidos por la matriz polimérica monolítica evitando, en gran parte, las limitaciones difusionales encontradas en los experimentos con polímeros en procesos en lote, aumentando, en este sentido, la conversión de EDA a ciclopropanos (17% para los polímeros en bloque frente al 50% para los procesos en flujo continuo).

Los procesos en flujo continuo permiten obtener quimioselectividades más altas para la formación de ciclopropanos (67-70 %) que los observados en los ensayos en lote (17%).

Las enantioselectividades obtenidas bajo condiciones de flujo continuo fueron similares a las observadas con los correspondientes catalizadores heterogéneos en lote, con excesos enantioméricos del orden del 40% tanto en el par *cis* como en el par *trans*.

Los procesos basados en el uso de mini-reactores de flujo continuo fueron, en términos de productividad, bastante superiores a los procesos en lote. En general, el pequeño volumen del mini-reactor de flujo (660  $\mu\text{L}$ ) y su uso prolongado sin necesidad de separación del catalizador conlleva una intensificación considerable de proceso produciendo cantidades superiores de ciclopropanos (CP) para un menor volumen de reactor (836  $\text{g L}^{-1}$  vs. 21 (**PS-DVB-11b**) o 6,0  $\text{g L}^{-1}$  (**PS-DVB-11a**) para los procesos en lote).

Un cuanto a los modos de circulación, se obtuvieron rendimientos de ciclopropanos ligeramente superiores en el modo de recirculación (del 56%

frente al 49% en modo continuo. En cambio, la productividad fue muy superior en el modo continuo, obteniéndose un valor de 836 g/L frente a los 50 g/L obtenidos en modo de recirculación.

## Capítulo 2: Síntesis de Precusores de carbenos NHC-heterocíclicos

La síntesis de sales de imidazolio se llevó a cabo sin disolvente y a temperaturas elevadas, purificando las correspondientes sales de imidazolio, mediante disolución en metanol y posterior precipitación del producto puro mediante adición de éter etílico obteniéndose con rendimientos moderados (50-70%). La preparación de sales de alquilimidazolio ha resultado difícil y su purificación es más complicada que en el caso de sales de arilimidazolio debido a su menor cristalinidad. La síntesis de sales de imidazolio a partir de 6-bromopiridina-2-carbonitrilo precisaron temperaturas menos elevadas ya que el sustituyente carbonitrilo favorece la reacción de  $S_NAr$ .

Se realizó un estudio conformacional de las sales de piridinaimidazolio mediante cálculos DFT. Se dedujo que dichas sales están en un equilibrio *syn/anti* para el diedro  $N1_{py}-C2_{im}$  tanto en forma de par iónico como disociados en sus iones, dependiendo del tipo de disolvente y del sustituyente en la posición 6 del anillo de piridina. En cloroformo, los pares iónicos y los conformeros *anti* están siempre favorecidos mientras que en DMSO, se favorece la disociación y la población de conformeros *syn/anti* dentro del catión es muy similar. Los datos teóricos están de acuerdo con los experimentos NOESY de RMN.

Las sales de imidazolio piridinioxazolónicas se sintetizaron a partir de las correspondientes sales de piridinaimidazolio con un sustituyente carbonitrilo en la posición 6 de la piridina realizando una adaptación del método de Herrmann. Se sintetizó el correspondiente carboximidatos de etilo y se hizo reaccionar con una aminoalcohol en medio ácido, rindiendo en torno al 70% de

la correspondiente oxazolina enlazada a la posición 6' de la sal de piridinimidazolio.

### Capítulo 3: Síntesis y caracterización de complejos de Ru(II)-NHC-heterocíclicos

Los carbenos de rutenio a partir de los ligandos tanto bidentados **b1a** a **b4a** y **b1b** y **b2b** como tridentados **t2x** a **t2z** y **t3x** y **t3z** se prepararon mediante una transmetalación desde complejos de plata. En el caso de ligandos bidentados tipo piridinaimidazol-2-ilideno, se formó el correspondiente carbeno de plata por reacción de la sal de imidazolio y  $\text{Ag}_2\text{O}$ , para posteriormente tratar el carbeno de plata con  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  o  $[\text{RuBr}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y  $\text{KPF}_6$  en cantidades estequiométricas para dar los complejos *half-sandwich* de rutenio. En el caso de los ligandos tridentados tipo (oxazolina)piridinaimidazol-2-ilideno, sus carbenos de plata reaccionaron con  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  o  $[\text{RuBr}_2(\text{p-cimeno})]_2$  en una atmósfera saturada de etileno.

Se ha desarrollado un estudio conformacional mediante cálculos DFT de los complejos **b2a-AgBr** y **b2b-AgBr** en cloroformo. De dicho estudio se desprende que en disolución existe un complejo equilibrio entre especies de tipo monomérica  $\text{AgBr}(\text{NHC})$  y diméricas como  $[\text{AgBr}(\text{NHC})]_2$ , pares iónicos  $[\text{Ag}(\text{NHC})_2][\text{AgBr}_2]$  o como iones disociados  $[\text{Ag}(\text{NHC})_2]^+$  y  $[\text{AgBr}_2]^-$ . La abundancia de unas y otras depende, en última instancia de la permitividad del disolvente y de la estructura del ligando NHC. Se ha postulado un nuevo mecanismo para la transformación de especies monoméricas y diméricas a través de la formación de un carbeno libre, que explicaría la alta reactividad de estas especies.

Del análisis de difracción de Rayos X de **b2a-RuCl** se puede concluir que el plano que contiene al grupo mesitilo se dispone perpendicular al plano del imidazol. En cambio, el imidazol y el anillo de piridina son prácticamente coplanares.

El análisis de difracción de Rayos X de (**t2x-RuCl**), (**t2z-RuCl**) y (**t2z-RuBr**) refleja que en todos los casos una molécula de diclorometano forma parte de la celda unidad. La molécula de etileno se coloca en el plano de la piridina, como corroboran los estudios de RMN. Los anillos de oxazolina e imidazol son casi coplanares a la piridina. En cambio, el plano del grupo mesitilo es casi perpendicular al plano del imidazol.

La transmetalación del carbeno desde AgBr(NHC) a [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> produce complejos de rutenio con presencia de Br y Cl en una proporción tanto mayor cuanto menor sea el impedimento estérico del NHC tal y como se confirma por ESI-HRMS.

El análisis de RMN del complejo **b2b-RuCl** ha mostrado un complejo equilibrio entre posibles rotámeros. Dicho equilibrio ha podido ser modelizado y se ha podido confirmar mediante estudios de RMN.

#### Capítulo 4: Reacciones de Inserción de carbeno en enlaces C-H catalizada por complejos Ru(II)-NHC.

Los rendimientos en las reacciones de inserción de FDA en THF han sido bajos (10-12%), pero hasta donde sabemos, no se han descrito en bibliografía complejos Ru(II)-NHC capaces de catalizar la inserción intermolecular de carbenos en enlaces C-H. Además, aunque no se obtienen enantioselectividades comparables a las obtenidas con complejos de Rh(II) o Cu(II), los resultados son alentadores ya que se describe por primera vez un complejo mixto NHC-oxazolina-Ru que cataliza de manera enantioselectiva la inserción de carbenos en enlaces C-H.

Se ha descrito la polimerización de THF catalizada por sales de plata(I) en presencia de etil diazoacetato proponiendo un nuevo mecanismo de iniciación de la polimerización. Las sales de plata con aniones poco coordinantes como PF<sub>6</sub><sup>-</sup> y BF<sub>4</sub><sup>-</sup> catalizan la polimerización con rendimientos más elevados que las sales con CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> no observándose reacción cuando el contranión es coordinante como NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Los rendimientos de polimerización dependen de la

concentración de EDA y de las correspondientes sales de plata(I). Estudios cinéticos preliminares han indicado un *pseudo*-primer orden de reacción para el THF. Los análisis. MALDI-TOF revelan las señales consecutivas con diferencia de 72 Da que corresponden con unidad unidad monomérica de THF. Además, se han caracterizado 4 series de macromoléculas correspondientes de los diferentes grupos terminales generados en el medio de reacción.

Se ha estudiado el mecanismo de reacción mediante cálculos DFT. La reacción se iniciaría por la formación de un carbeno de plata *in situ* en presencia de las sales de plata y EDA. Dicho carbeno es estabilizado por una molécula de THF y el par de electrones solitario del oxígeno ataca al carbono carbénico dando lugar a una especie cargada que inicia la reacción. Una nueva molécula de THF atacaría al anterior catión en la posición  $\alpha$  del oxígeno, dando lugar a la propagación de la reacción.

#### Capítulo 5: Reacciones de Transferencia de Hidrógeno catalizadas por complejos Ru(II)-NHC.

Los complejos bidentados de rutenio son activos en la reacción de transferencia de hidrógeno tanto a acetofenona como a otros compuestos carbonílicos.

Se ha estudiado la influencia de diversos parámetros en la reacción de TH de isopropanol a acetofenona.

La presencia de grupos atractores en el anillo de piridina baja la energía necesaria para disociar algún ligando en los complejos *half-sandwich* [RuCl(*cy*)(*impy*)]PF<sub>6</sub> y así dejar vacantes libres en la esfera de coordinación del metal donde iniciarse la reacción de TH. No se ha realizado un estudio mecanístico completo pero los cálculos preliminares apuntan a la disociación del areno como promotor de vacantes en isopropanol.

La reacción no tuvo lugar en ausencia de base, de forma que el mecanismo de reacción llevada a cabo por los catalizadores de Ru(II)-NHC bidentados

estudiados no se ajusta al modelo bifuncional en el que la piridina actúa tanto como ligando como base.

Mediante estudios cinéticos se han determinado las constantes de velocidad que permiten analizar el efecto de la base, la influencia del halógeno y los sustituyentes de la piridina sobre la reacción test de TH entre isopropanol y acetofenona. El catalizador **b2b-RuBr** con  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , como co-catalizador, fue el mas activo en la reacción test, pero nuestro estudio refleja la complejidad del mecanismo de la reacción y la fuerte influencia del volumen y la densidad electrónica de los ligandos sobre la actividad del catalizador.

#### Capítulo 6: Reacciones de Ciclopropanación catalizadas por complejos Ru(II)-NHC.

Los catalizadores *half-sandwich*  $[\text{RuCl}(\text{cy})(\text{impy})]\text{PF}_6$  mostraron baja actividad en la reacción de ciclopropanación, como era de esperar debido a su baja actividad catalítica en los ensayos de dimerización de EDA y la elevada energía necesaria para crear vacantes libres en el metal.

El rendimiento de la ciclopropanación asimétrica catalizada por complejos  $[\text{RuX}_2(\text{et})(\text{impyox})]$  es muy sensible al poder coordinante del disolvente y su permitividad, a los sustituyentes del ligando y a la relación alqueno/diazocompuesto. Con ligandos *impyox* altamente estereoselectivos, disolventes de baja permitividad y usando el alqueno como disolvente se puede llegar a minimizar la cantidad de productos de la reacción competitiva de dimerización de diazocompuestos (HDC).

La diastereoselectividad *cis/trans* en la ACP cambia con el tamaño del sustituyente la posición 4' de la oxazolina. Con 4'-isopropilo o indenilo se obtiene una diastereoselectividad *trans*, mientras que con *tert*-butilo se obtiene diastereoselectividad *cis*. De hecho los *tert*-butil derivados **t2z-RuX**, **t2z-RuCl** o **t2z-RuBr** presentan una fortísima inducción hacia la diastereoselectividad *cis*, pudiendo producir rendimientos entorno al 70% del enantiómero (1*S*,2*R*) en la

reacción test. Es el más alto publicado hasta la fecha con catalizadores de rutenio.

La enantioselectividad en el par *cis* es (1*S*,2*R*) del ciclopropano para el enantiómero mayoritario cuando la configuración del carbono en la posición 4' de la oxazolina es (S). Sin embargo en el par *trans* presenta muy poca enantioselectividad con 4'-*tert*-butil o indenil, y moderada hacia (1*R*2*R*) con el grupo 4'-isopropilo.

Los estudios cinéticos y mecanísticos mediante cálculos DFT apuntan a un mecanismo muy complejo de competición ACP/HDC. De acuerdo con los datos experimentales, el método mPW1PW91 permite explicar como pequeños cambios en el complejo [RuX<sub>2</sub>(et)(*impyox*)] producen enormes cambios en la quimio, diastereo y enantioselectividad de la descomposición de EDA en estireno.





## Bibliografía

---



## Bibliografía

- [1] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, E. Garcia-Verdugo, M. J. Gil, G. Legarreta, S. V. Luis, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3927-3930.
- [2] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, S. V. Luis, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5536-5544.
- [3] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *Mol. Div.*, **2003**, *6*, 93-105.
- [4] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3448-3457.
- [5] J. I. Garcia, G. Jimenez-Oses, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 4064-4073.
- [6] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, S. V. Luis, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *C. R. Chim.*, **2004**, *7*, 161-167.
- [7] A. Cornejo, V. Martinez-Merino, M. J. Gil, C. Valerio, C. Pinel, *Chem Lett.*, **2006**, *35*, 44-45.
- [8] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12107-12110.
- [9] M. I. Burguete, A. Cornejo, E. Garcia-Verdugo, M. J. Gil, S. V. Luis, J. A. Mayoral, V. Martinez-Merino, M. Sokolova, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4344-4350.
- [10] H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S. B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2223-2224.
- [11] M. I. Burguete, J. M. Fraile, E. García-Verdugo, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, *44*, 8580-8587.
- [12] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, C. I. Herrerias, G. Legarreta, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *J. Mol. Cat. A.*, **2003**, *196*, 101-108.
- [13] C. del Pozo, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *J. Cat.*, **2012**, *291*, 110-116.
- [14] J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herrerias, J. A. Mayoral, E. Pires, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 695-706.
- [15] C. Aranda, A. Cornejo, J. M. Fraile, E. Garcia-Verdugo, M. J. Gil, S. V. Luis, J. A. Mayoral, V. Martinez-Merino, Z. Ochoa, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 983-990.

- [16] N. E. Schultz, Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 11127-11143.
- [17] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, *5*, 324-333.
- [18] a) H. V. R. Dias, R. G. Browning, S. A. Richey, C. J. Lovely, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1200-1202; b) H. V. R. Dias, R. G. Browning, S. A. Richey, C. J. Lovely, *Organometallics*, **2005**, *24*, 5784-5784.
- [19] M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3379-3394.
- [20] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 704-724.
- [21] O. Pajmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 5052-5057.
- [22] K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 285.
- [23] D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2009**, *28*, 321-325.
- [24] M. Lancaster, *Green Chemistry: An introductory text*, RSC, Padstow, **2002**.
- [25] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Nueva York, **1998**.
- [26] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606-5655.
- [27] a) M. Brovetto, D. Gaménara, P. Saenz Méndez, G. A. Seoane, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4346-4403; b) E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3998-4035; c) D. Monti, G. Ottolina, G. Carrea, S. Riva, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4111-4140; d) G. A. Strohmeier, H. Pichler, O. May, M. Gruber-Khadjawi, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4141-4164; e) N. J. Turner, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4073-4087.
- [28] a) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5759-5812; b) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4703-4832.
- [29] a) D. E. DeVos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley, VCH, Weinheim (Germany), **2000**; b) C. E. Song, S. Lee, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3495; c) D. E. D. Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3615; d) P. McMorn, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 108; e) G. V. Smith, F. Noth, *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Press, Londres, **1990**; f) M. I. Bartók, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1663-1705; g)

M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1072-1133; h) A. Corma, H. García, F. X. Llabrés i Xamena, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 4606-4655; i) M. Yoon, R. Srirambalaji, K. Kim, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1196-1231; j) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 418-514; k) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2177-2250.

[30] a) P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green Engineering*, ACS, Washington DC, **2000**; b) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker Inc., Nueva York, **2001**.

[31] J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 624-646.

[32] a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3217-3273; b) J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 815-838; c) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 583-593; d) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3275-3299.

[33] A. A. Danopoulos, J. A. Wright, W. B. Motherwell, S. Ellwood, *Organometallics*, **2004**, *23*, 4807-4810.

[34] R. Ciriminna, M. Sciortino, G. Alonzo, A. d. Schrijver, M. Pagliaro, *Chem. Rev.*, **2010**, *111*, 765-789.

[35] a) Y.-G. Li, L. Pan, Z.-J. Zheng, Y.-S. Li, *J. Mol. Cat. A.*, **2008**, *287*, 57-64; b) C. Reddy, V. Reddy, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3093-3096.

[36] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics*, **1989**, *8*, 846-848.

[37] a) G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3119-3154; b) A. K. Ghosh, M. Packiarajan, J. Cappiello, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 1-45.

[38] H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 1247-1262.

[39] a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 7481-7484; b) G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 10203-10212.

[40] S. E. Schauss, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1001-1004.

[41] S. Iwasa, H. Maeda, K. Nishiyama, S. Tsushima, Y. Tsukamoto, H. Nishiyama, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8281-8287.

- [42] S. Fukuzawa, H. Matsuzawa, K. Metoki, *Synlett*, **2001**, 709-711.
- [43] H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, **1991**, *10*, 500-508.
- [44] a) H. C. Aspinall, J. F. Bickley, N. Greeves, R. V. Kelly, P. Smith, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3458-3467; b) H. C. Aspinall, N. Greeves, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *647*, 151-157.
- [45] J. Garcia, B. Lopez-Sanchez, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *J. Cat.*, **2008**, *258*, 378-385.
- [46] J. I. Garcia, G. Jimenez-Oses, B. Lopez-Sanchez, J. A. Mayoral, A. Velez, *Dalton. Trans.*, **2010**, *39*, 2098-2107.
- [47] C. Viklund, F. Svec, J. M. J. Frechet, K. Irgum, *Chem. Mater.*, **1996**, *8*, 744-750.
- [48] A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5972-5990.
- [49] M. I. Burguete, A. Cornejo, E. Garcia-Verdugo, J. Garcia, M. J. Gil, S. V. Luis, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, M. Sokolova, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1091-1096.
- [50] a) J. C. Garrison, R. S. Simons, W. G. Kofron, C. A. Tessier, W. J. Youngs, *Chem. Comm.*, **2001**, 1780-1781; b) X. L. Hu, Y. J. Tang, P. Gantzel, K. Meyer, *Organometallics*, **2003**, *22*, 612-614; c) A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, S. Kleinhenz, M. E. Light, M. B. Hursthouse, G. Eastham, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2027-2031; d) S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 874-883.
- [51] P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 862-892.
- [52] H. W. Wanzlick, H. J. Kleiner, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1961**, *73*, 493.
- [53] K. Ofele, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *12*, 42.
- [54] a) D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.*, **1972**, *72*, 545; b) M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *358*, 185-214.
- [55] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361-363.
- [56] W. A. Herrmann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1290-1309.

- [57] D. Enders, H. Gielen, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, *Chem. Ber./Recl.*, **1996**, *129*, 1483-1488.
- [58] H. Kucukbay, B. Cetinkaya, S. Guesmi, P. H. Dixneuf, *Organometallics*, **1996**, *15*, 2434-2439.
- [59] R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5451-5457.
- [60] N. Marion, S. Diez-Gonzalez, I. P. Nolan, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2988-3000.
- [61] a) I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 642-670; b) J. A. Mata, M. Poyatos, E. Peris, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 841-859; c) D. Pugh, A. A. Danopoulos, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 610-641.
- [62] a) I. I. A. J. Arduengo, L. I. Iconaru, *Dalton. Trans.*, **2009**, 6903-6914; b) P. H.-Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Çelebi-Ölçüm, K. N. Houk, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5042-5137.
- [63] a) B. R. Buckley, M. C. Kimber, N. H. Slater, *Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)*, **2012**, *108*, 98-109; b) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 1182-1195.
- [64] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1821-1849.
- [65] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-91.
- [66] C. Heinemann, W. Thiel, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, *217*, 11-16.
- [67] R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1475-&.
- [68] M. D. Su, S. Y. Chu, *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, *308*, 283-288.
- [69] D. C. Graham, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, *18*, 298-309.
- [70] W. A. Herrmann, C. Kocher, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2162-2187.
- [71] M. K. Denk, A. Hezarkhani, F.-L. Zheng, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 3527-3534.
- [72] A. Poater, F. Ragone, S. Giudice, C. Costabile, R. Dorta, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2679-2681.
- [73] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5407-5413.

- [74] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2805-2807.
- [75] a) H. W. Wanzlick, H. J. Schonher, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, 141; b) K. M. Lee, C. K. Lee, I. J. B. Lin, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1850-1852; c) H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics*, **1998**, *17*, 972-975.
- [76] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 2784-2784.
- [77] U. Radius, F. M. Bickelhaupt, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 678-686.
- [78] H. Jacobsen, A. Correa, C. Costabile, L. Cavallo, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 4350-4358.
- [79] S. Fantasia, J. L. Petersen, H. Jacobsen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2007**, *26*, 5880-5889.
- [80] A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4322-4326.
- [81] R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2485-2495.
- [82] R. A. Kelly III, H. Clavier, S. Giudice, N. M. Scott, E. D. Stevens, J. Bordner, I. Samardjiev, C. D. Hoff, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2008**, *27*, 202-210.
- [83] C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313-348.
- [84] R. Corberan, E. Mas-Marza, E. Peris, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 1700-1716.
- [85] D. I. Bezuidenhout, S. Lotz, D. C. Liles, B. van der Westhuizen, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 479-524.
- [86] K. Ofele, E. Tosh, C. Taubmann, W. A. Herrmann, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3408-3444.
- [87] Z. We have not included the elements of group 12 (i.e., Cd, Hg) since they are not considered transition metals according to the IUPAC definition, which states that a transition metal is "an element whose atom has an incomplete d sub-shell, or which can give rise to cations with an incomplete d sub-shell". Definition taken from the IUPAC Compendium of Chemical Terminology, Internet Edition; see: <http://old.iupac.org/goldbook/T06456.pdf>.



- [88] S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612-3676.
- [89] C. Lorber, L. Vendier, *Dalton. Trans.*, **2009**, 6972-6984.
- [90] A. M. Thayer, *Chem. Eng. News*, **2007**, *85*, 37.
- [91] R. E. Douthwaite, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 702-717.
- [92] F. Wang, L.-j. Liu, W. Wang, S. Li, M. Shi, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 804-853.
- [93] G. Bertrand, E. Díez-Barra, J. Fernández-Baeza, H. Gornitzka, A. Moreno, A. Otero, R. I. Rodríguez-Curiel, J. Tejeda, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 1965-1971.
- [94] E. Díez-Barra, J. Guerra, V. Hornillos, S. Merino, J. Tejeda, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5654-5661.
- [95] J. A. Mata, A. R. Chianese, J. R. Miecznikowski, M. Poyatos, E. Peris, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1253-1263.
- [96] M. Albrecht, J. R. Miecznikowski, A. Samuel, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2002**, *21*, 3596-3604.
- [97] M. Poyatos, E. Mas-Marzá, M. Sanaú, E. Peris, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 1793-1798.
- [98] a) E. Mas-Marza, M. Sanau, E. Peris, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 9961-9967; b) A. T. Normand, K. J. Cavell, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 2781-2800.
- [99] a) S. Grundemann, M. Albrecht, A. Kovacevic, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 2163-2167; b) S. Grundemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **2001**, 2274-2275.
- [100] C. Chen, H. Qiu, W. Chen, D. Wang, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 3273-3280.
- [101] E. Peris, R. H. Crabtree, in *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier Science B.V., Amsterdam, **2007**, pp. 107-124.
- [102] E. Peris, J. A. Loch, J. Mata, R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **2001**, 201-202.
- [103] M. Poyatos, P. Uriz, J. A. Mata, C. Claver, E. Fernández, E. Peris, *Organometallics*, **2003**, *22*, 440-444.

- [104] M. Poyatos, E. Mas-Marza, J. A. Mata, M. Sanau, E. Peris, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 1215-1221.
- [105] P. L. Chiu, C. L. Lai, C. F. Chang, C. H. Hu, H. M. Lee, *Organometallics*, **2005**, *24*, 6169-6178.
- [106] A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, G. J. Tizzard, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, *Chem. Comm.*, **2001**, 1270-1271.
- [107] D. S. McGuinness, V. C. Gibson, J. W. Steed, *Organometallics*, **2004**, *23*, 6288-6292.
- [108] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953-956.
- [109] R. S. Simons, P. Custer, C. A. Tessier, W. J. Youngs, *Organometallics*, **2003**, *22*, 1979-1982.
- [110] D. J. Nielsen, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *Inorg. Chim. Act.*, **2006**, *359*, 1855-1869.
- [111] D. Hollmann, A. R. Kennedy, M. D. Spicer, T. Ramnial, J. A. C. Clyburne, C. D. Abernethy, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5346-5352.
- [112] a) V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 619-636; b) S. Saba, A. M. Brescia, M. K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5031-5034; c) D. S. Clyne, J. Jin, E. Genest, J. C. Gallucci, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1125-1128; d) H. Seo, H. Park, B. Y. Kim, J. H. Lee, S. U. Son, Y. K. Chung, *Organometallics*, **2003**, *22*, 618-620; e) L. G. Bonnet, R. E. Douthwaite, B. M. Kariuki, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4187-4189.
- [113] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, M. Spiegler, *Organometallics*, **1998**, *17*, 2162-2168.
- [114] a) M. Poyatos, A. Maisse-Francois, S. Bellemin-Laponnaz, E. Peris, L. H. Gade, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 2713-2720; b) M. C. Perry, X. H. Cui, M. T. Powell, D. R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 113-123; c) M. T. Powell, D. R. Hou, M. C. Perry, X. H. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8878-8879; d) L. H. Gade, V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1014-1017; e) V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Organometallics*, **2002**, *21*, 5204-5208.
- [115] V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 2862-2873.

- [116] N. Schneider, V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5556-5561.
- [117] S. Nanchen, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4550-4558.
- [118] A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hormann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schonleber, S. P. Smidt, B. Wustenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Cat.*, **2003**, *345*, 33-43.
- [119] X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3272-3296.
- [120] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Cat.*, **2002**, *344*, 40-44.
- [121] a) M. Boronat, A. Corma, C. Gonzalez-Arellano, M. Iglesias, F. Sanchez, *Organometallics*, **2010**, *29*, 134-141; b) C. del Pozo, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 2471-2481.
- [122] N. Schneider, V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Organometallics*, **2005**, *24*, 4886-4888.
- [123] X. Bantreil, J. Broggi, S. P. Nolan, *Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)*, **2009**, *105*, 232-263.
- [124] a) S. P. Nolan, H. Clavier, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3305-3316; b) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1746-1787; c) C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3708-3742; d) M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.*, **2008**, *109*, 303-321; e) D. Astruc, *New J. Chem.*, **2005**, *29*, 42-56; f) M. S. Sanford, J. A. Love, R. Grubbs, H. , *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6543-6554.
- [125] J. Zhao, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13236-13237.
- [126] a) L.-j. Liu, F. Wang, M. Shi, *Organometallics*, **2009**, *28*, 4416-4420; b) W.-L. Duan, M. Shi, G.-B. Rong, *Chem. Commun.*, **2003**, 2916.
- [127] C. Song, C. Q. Ma, Y. D. Ma, W. H. Feng, S. T. Ma, Q. Chai, M. B. Andrus, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3241-3244.
- [128] M. R. Chaulagain, G. J. Sormunen, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9568-9569.
- [129] Y. Sato, Y. Hinata, R. Seki, Y. Oonishi, N. Saito, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5597-5599.
- [130] G.-N. Ma, T. Zhang, M. Shi, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 875-878.
- [131] J. Tornatzky, A. Kannenberg, S. Blechert, *Dalton. Trans.*, **2012**, *41*, 8215-8225.

- [132] a) M. Yigit, B. Yigit, I. Ozdemir, E. Cetinkaya, B. Cetinkaya, *App. Organomet. Chem.*, **2006**, *20*, 322-327; b) I. Ozdemir, S. Demir, N. Gurbuz, B. Cetinkaya, L. Toupet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 1942-1949; c) N. Gurbuz, S. Yasar, E. O. Ozcan, I. Ozdemir, B. Cetinkaya, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 3051-3056; d) I. Ozdemir, S. Yasar, B. Cetinkaya, *Transition Met. Chem.*, **2005**, *30*, 831-835; e) Y. Cheng, J.-F. Sun, H.-L. Yang, H.-J. Xu, Y.-Z. Li, X.-T. Chen, Z.-L. Xue, *Organometallics*, **2009**, *28*, 819-823; f) F. E. Fernández, M. C. Puerta, P. Valerga, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5793-5802.
- [133] a) M. Haniti, S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8263-8265; b) F. E. Fernández, M. C. Puerta, P. Valerga, *Organometallics*, **2012**, *31*, 6868-6879.
- [134] a) R. Martinez, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8982-8987; b) R. Martinez, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8988-9001; c) G. Guillena, D. J. Ramon, M. Yus, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2358-2364.
- [135] a) C. Djerassi, G. A. Doss, *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 713; b) J. Salaün, *Curr. Med. Chem.*, **1995**, *2*, 511; c) J. Salaün, *Top. Curr. Chem.*, **2000**, *207*, 1; d) R. Faust, *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.*, **2001**, *40*, 2251; e) W. A. Donaldson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8589-8627; f) A. Tudose, A. Demonceau, L. Delaude, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 5356-5365; g) A. Sinha, P. Daw, S. M. W. Rahaman, B. Saha, J. K. Bera, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 1248-1257.
- [136] a) C. S. Yi, N. H. Liu, A. L. Rheingold, L. M. LiableSands, *Organometallics*, **1997**, *16*, 3910-3913; b) A. Haskel, T. Straub, A. K. Dash, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3014-3024; c) A. Haskel, J. Q. Wang, T. Straub, T. G. Neyroud, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3025-3034.
- [137] a) K. Melis, D. De Vos, P. Jacobs, F. Verpoort, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *671*, 131-136; b) K. Melis, F. Verpoort, *J. Mol. Cat. A.*, **2003**, *194*, 39-47.
- [138] W. Baratta, W. A. Herrmann, P. Rigo, J. Schwarz, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *593*, 489-493.
- [139] K. Bowden, in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 4 (Ed.: C. Hansch), Pergamon Press, Oxford, U.K., **1990**, pp. 205-240.
- [140] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176-2179.

- [141] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785; c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623.
- [142] a) C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **1998**, *108*, 664-675; b) J. P. Perdew, *Electronic Structure of Solids, '91*, Ziesche, P., Eschig, H., Eds. Akademie Verlag: Berlin, Germany, **1991**.
- [143] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215-241.
- [144] S. Grimme, *J. Chem. Phys.*, **2006**, *124*, 034108-034101-034108-034116.
- [145] J. P. Perdew, K. Schmidt, *In Density Functional Theory and Its Applications to Materials*, Van-Doren, V., Alsenoy, C. V., Geerlings, P., Eds.; American Institute of Physics, New York, **2001**.
- [146] a) S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25*, 1463-1473; b) S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **2006**, *27*, 1787-1799.
- [147] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 157-167.
- [148] M. P. Waller, H. Braun, N. Hojdis, M. Bühl, *J. Chem. Theory Comput.*, **2007**, *3*, 2234-2242.
- [149] a) R. W. Jordan, P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8467-8474; b) P. Braña, J. Gimeno, J. A. Sordo, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2544-2550; c) U. Boehme, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 4400-4410.
- [150] a) Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12143-12160; b) N. L. Wieder, P. J. Carroll, D. H. Berry, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2125-2136; c) J. Rodríguez-Otero, M. M. Montero-Campillo, E. M. Cabaleiro-Lago, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, 8116-8120; d) M. J. Calhorda, P. J. Costa, K. A. Kirchner, *Inorg. Chim. Act.*, **2011**, *374*, 24-35; e) K. Kirchner, M. J. Calhorda, R. Schmid, L. F. Veiros, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11721-11729; f) R. Schmid, K. Kirchner, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8339-8344; g) G. Dazinger, M. Torres-Rodrigues, K. Kirchner, M. J. Calhorda, P. J. Costa, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 4434-4445.
- [151] R. Haunschild, S. Tuellmann, G. Frenking, M. C. Holthausen, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 1081-1090.
- [152] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930.
- [153] J.-H. Sheu, M.-D. Su, *Dalton. Trans.*, **2011**, *40*, 4122-4130.

- [154] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 458-461.
- [155] Z.-J. Xu, R. Fang, C. Zhao, J.-S. Huang, G.-Y. Li, N. Zhu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4405-4417.
- [156] a) C. Barba, D. Carmona, J. I. Garcia, M. P. Lamata, J. A. Mayoral, L. Salvatella, F. Viguri, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9831-9840; b) X. Huang, Z. Y. Lin, *Organometallics*, **2003**, *22*, 5478-5484.
- [157] a) J. r. J. Lippstreu, B. F. Straub, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7444-7457; b) B. F. Straub, *Adv. Synth. Cat.*, **2007**, *349*, 204-214.
- [158] S. Niu, M. B. Hall, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 353-405.
- [159] L. Ray, M. M. Shaikh, P. Ghosh, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 230-240.
- [160] J. M. Hayes, M. Viciano, E. Peris, G. Ujaque, A. Lledós, *Organometallics*, **2007**, *26*, 6170-6183.
- [161] a) S. Zhao, W. Wang, Z. Li, Z. P. Liu, K. Fan, Y. Xie, H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.*, **2006**, *124*, 184102; b) X. Feng, J. Gu, Y. Xie, R. B. King, H. F. Schaefer, *J. Chem. Theory Comput.*, **2007**, *3*, 1580; c) F. P. Rotzinger, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2003-2037.
- [162] a) I. Fernández, R. Hermatschweiler, F. Breher, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6386-6391; b) S. L. Balof, B. Yu, A. B. Lowe, Y. Ling, Y. Zhang, H.-J. Schanz, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, *2009*, 1717-1722.
- [163] H.-L. Su, L. M. Pérez, S.-J. Lee, J. H. Reibenspies, H. S. Bazzi, D. E. Bergbreiter, *Organometallics*, **2012**, *31*, 4063-4071.
- [164] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 5656-5667.
- [165] a) Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*, **2005**, *123*, 161103 ; b) Y. Ling, C. Mills, R. Weber, L. Yang, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1583-1591.
- [166] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 364-382.
- [167] T. Takatani, J. S. Sears, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 11714-11718.

- [168] a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639; b) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650; c) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, **1984**, *80*, 3265.
- [169] W. J. Stevens, M. Krauss, H. Basch, P. G. Jasien, *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 612-630.
- [170] a) J. M. L. Martin, A. Sundermann, *J. Chem. Phys.*, **2001**, *114*, 3408; b) D. Andrae, U. Haeussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chem. Acc.*, **1990**, *77*, 123-141.
- [171] a) N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 560-571; b) C. Sosa, J. Andzelm, B. C. Elkin, E. Wimmer, K. D. Dobbs, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem.*, **1992**, *96*, 6630-6636.
- [172] K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li, T. L. Windus, *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, *47*, 1045-1052.
- [173] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. Montgomery, J. A., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, **2009**
- [174] J. P. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 11683-11700.
- [175] a) S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*, **1970**, *19*, 553; b) S. Simon, M. Duran, J. J. Dannenberg, *J. Chem. Phys.*, **1996**, *105*, 11024-11031.
- [176] a) R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, **1974**, *27*, 789-807; b) K. Wolinski, J. F. Hilton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8251-8260; c) J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, **1996**, *104*, 5497-5509.

- [177] V. Martínez-Merino, M. J. Gil, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1999**, 33-38.
- [178] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
- [179] a) J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, *464*, 211-226; b) M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **2002**, *117*, 43-54 and references therein.
- [180] a) J. B. Gary, M. S. Sanford, *Organometallics*, **2011**, *30*, 6143-6149; b) M. Garcia-Melchor, B. Fuentes, A. Lledós, J. A. Casares, G. Ujaque, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 13519-13526; c) N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7577-7584.
- [181] B. Chen, X.-L. Hou, Y.-X. Li, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7668-7671.
- [182] C. Boulho, P. Oulié, L. Vendier, M. Etienne, V. Pimienta, A. Locati, F. Bessac, F. Maseras, D. A. Pantazis, J. E. McGrady, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14239-14250.
- [183] A. Bethegnies, V. A. Kirkina, O. A. Filippov, J.-C. Daran, N. V. Belkova, E. Shubina, R. Polic, *Inorg. Chem.*, **2011**.
- [184] a) E. Breysse, C. Pinel, M. Lemaire, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 897-900; b) D. W. L. Sung, P. Hodge, P. W. Stratford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1463-1472; c) B. Altava, M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. Garcia, S. V. Luis, J. A. Mayoral, M. J. Vicent, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1503.
- [185] a) A. Pfaltz, *Synlett*, **1999**, 835-842; b) K. A. Jorgensen, M. Johannsen, S. L. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 605-613; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 325-335.
- [186] a) A. Bastero, D. Font, M. A. Pericas, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2460-2468; b) M. A. Pericas, D. Castellnou, I. Rodriguez, A. Riera, L. Sola, *Adv. Synth. Cat.*, **2003**, *345*, 1305-1313; c) K. Soai, M. Watanabe, *Tetrahedron Asymm.*, **1991**, *2*, 97-100; d) K. Soai, M. Watanabe, A. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4832-4835; e) M. Watanabe, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 837-842.
- [187] a) M. I. Burguete, E. Diez-Barra, J. M. Fraile, J. I. Garcia, E. Garcia-Verdugo, R. Gonzalez, C. I. Herrerias, S. V. Luis, J. A. Mayoral, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,



**2002**, *12*, 1821-1824; b) M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. Garcia, E. Garcia-Verdugo, C. I. Herrerias, S. V. Luis, J. A. Mayoral, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8893-8901; c) R. J. Clarke, I. J. Shannon, *Chem. Comm.*, **2001**, 1936-1937; d) A. Corma, H. Garcia, A. Moussaif, M. J. Sabater, R. Zniber, A. Redouane, *Chem. Comm.*, **2002**, 1058-1059; e) K. Hallman, C. Moberg, *Tetrahedron Asymm.*, **2001**, *12*, 1475-1478; f) S. Orlandi, A. Mandoli, D. Pini, P. Salvadori, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2519; g) J. K. Park, S. W. Kim, T. Hyeon, B. M. Kim, *Tetrahedron Asymm.*, **2001**, *12*, 2931-2935; h) D. Rechavi, M. Lemaire, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2493-2496.

[188] a) J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herrerias, J. A. Mayoral, M. A. Harmer, *J. Cat.*, **2004**, *221*, 532-540; b) J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herrerias, J. A. Mayoral, O. Reiser, A. Socuellamos, H. Werner, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2997-3005; c) J. M. Fraile, J. I. Garcia, A. Gissibl, J. A. Mayoral, E. Pires, O. Reiser, M. Roldan, I. Villalba, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8830-8839; d) J. M. Fraile, J. I. Garcia, G. Jimenez-Oses, J. A. Mayoral, M. Roldan, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2246-2251.

[189] a) N. Madhavan, C. W. Jones, M. Weck, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1153-1165; b) B. Altava, M. I. Burguete, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, M. J. Vicent, J. A. Mayoral, *React. Funct. Polym.*, **2001**, *48*, 25-35.

[190] a) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4151-4202; b) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561-3651.

[191] a) H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 499-507; b) G. Balavoine, J. C. Clinet, I. Lellouche, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5141-5144.

[192] A. J. Davenport, J. Fawcett, L. Lad, D. R. Russell, *Chem. Comm.*, **1997**, *0*, 2347-2348.

[193] a) D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *Chem. Comm.*, **1997**, *0*, 1351-1352; b) A. J. Davenport, D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, *0*, 4432-4441.

[194] a) G. Chelucci, *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *8*, 2667-2670; b) G. Chelucci, S. Medici, A. Saba, *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *8*, 3183-3184; c) G. Chelucci, S. Deriu, G. A. Pinna, A. Saba, R. Valenti, *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *10*, 3803-3809; d) G. Chelucci, S. P. Deriu, A. Saba, R. Valenti, *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *10*, 1457-1464; e) G. Chelucci, S. Medici, A. Saba, *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *10*, 543-550; f) U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1082-1083.

- [195] J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5377-5388.
- [196] M. J. Oila, J. E. Tois, A. M. P. Koskinen, *Lett. Org. Chem.*, **2008**, *5*, 11-16.
- [197] G. Chelucci, M. G. Sanna, S. Gladiali, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2889-2893.
- [198] a) E. Framery, B. Andrioletti, M. Lemaire, *Tetrahedron Asymm.*, **2010**, *21*, 1110-1124; b) J. M. Fraile, L. Perez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Cat.*, **2006**, *348*, 1680-1688; c) J. M. Fraile, J. I. Garcia, C. I. Herrerias, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Salvatella, *Catal. Today*, **2009**, *140*, 44-50.
- [199] M. J. Oila, J. E. Tois, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10748-10756.
- [200] K. Hallman, E. Macedo, K. Nordstrom, C. Moberg, *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *10*, 4037-4046.
- [201] H. Nishiyama, S. Yamaguchi, M. Kondo, K. Itoh, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4306-4309.
- [202] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett*, **2005**, 2321-2324.
- [203] W. K. Fife, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1375-1377.
- [204] Z. Ochoa, Trabajo Fin de Master, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, **2009**
- [205] R. A. Sheldon, *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, **1999**, *218*, U724-U724.
- [206] B. Altava, M. I. Burguete, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, M. J. Vicent, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 717-726.
- [207] a) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, C. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1587-1593; b) M. I. Burguete, H. Erythropel, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, V. Sans, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 401-407; c) N. Karbass, V. Sans, E. Garcia-Verdugo, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Comm.*, **2006**, 3095-3097; d) P. Lozano, E. Garcia-Verdugo, N. Karbass, K. Montague, T. De Diego, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1803-1810.
- [208] C. G. Frost, L. Mutton, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1687-1703.
- [209] S. V. Luis, E. García-Verdugo, *Chemical Reactions and Processes under Flow Conditions*, RSC-Green Series, **2009**.

- [210] a) B. Bildstein, M. Malaun, H. Kopacka, K. Wurst, M. Mitterbock, K. H. Ongania, G. Opromolla, P. Zanello, *Organometallics*, **1999**, *18*, 4325-4336; b) L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *606*, 49-54; c) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3225-3228.
- [211] A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, S. Winston, S. Kleinhenz, G. Eastham, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 4499-4506.
- [212] a) I. C. Calder, W. H. F. Sasse, *Aust. J. Chem.*, **1965**, *18*, 1819-&; b) A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 14523-14534; c) R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 344-347; d) S. Wurtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1523-1533.
- [213] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. Cesar, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705-2733.
- [214] a) C. Fleckenstein, S. Roy, S. Leuthaeusser, H. Plenio, *Chem. Comm.*, **2007**, 2870-2872; b) S. Leuthaeusser, V. Schmidts, C. M. Thiele, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5465-5481; c) S. Leuthaeusser, D. Schwarz, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 7195-7203; d) E. A. B. Kantchev, J. Y. Ying, *Organometallics*, **2009**, *28*, 289-299; e) C. Fliedel, A. Maise-Francois, S. Bellemin-Laponnaz, *Inorg. Chim. Act.*, **2007**, *360*, 143-148.
- [215] I. C. Calder, T. M. Spotswood, W. H. F. Sasse, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 95-100.
- [216] R. Weiss, J. Seubert, F. Hampel, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33*, 1952-1953.
- [217] a) C. Kison, T. Opatz, *Synthesis*, **2006**, 3727-3738; b) S. G. Alexander, M. L. Cole, J. C. Morris, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 720-724.
- [218] a) J.-M. Suisse, L. Douce, S. Bellemin-Laponnaz, A. Maise-Francois, R. Welter, Y. Miyake, Y. Shimizu, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 3899-3905; b) J. M. Suisse, S. Bellemin-Laponnaz, L. Douce, A. Maise-Francois, R. Welter, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4303-4305.
- [219] W. A. Herrmann, C. Kocher, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1627-1636.

- [220] a) M. Gomez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 193-5, 769-835; b) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2297-2360; c) M. Peer, J. C. deJong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7547-7583.
- [221] H. Nishiyama, S. Yamaguchi, S. B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron Asymm.*, **1993**, 4, 143-150.
- [222] a) C. Bolm, M. Ewald, M. Zehnder, M. A. Neuburger, *Chem. Ber./Recl.*, **1992**, 125, 453-458; b) R. Breslow, M. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4960.
- [223] F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 412-&.
- [224] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 26-31.
- [225] a) C. W. K. Gstottmayr, V. P. W. Bohm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1363-1365; b) M. G. Gardiner, W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 572, 239-247.
- [226] O. Kaufhold, F. E. Hahn, T. Pape, A. Hepp, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 3435-3440.
- [227] B. Altava, D. S. Barbosa, M. Isabel Burguete, J. Escorihuela, S. V. Luis, *Tetrahedron Asymm.*, **2009**, 20, 999-1003.
- [228] K. B. Avery, W. G. Devine, C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2851-2853.
- [229] J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2002**, 21, 700-706.
- [230] A. Díaz de Zerío, Trabajo Fin de Master, Universidad Pública de Navarra, **2010**
- [231] C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2247-2273.
- [232] a) A. Kascatan-Nebioglu, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 884-895; b) J. C. Garrison, C. A. Tessier, W. J. Youngs, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 6008-6020.
- [233] a) L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton. Trans.*, **2013**, 42, 3269-3284; b) S. Budagumpi, R. A. Haque, S. Endud, G. U. Rehman, A. W. Salman, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2013**, 2013, 4367-4388.

- [234] X. Teng, D. R. Cefalo, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10779-10784.
- [235] G. P. Xu, S. R. Gilbertson, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4605-4608.
- [236] P. L. Arnold, S. Pearson, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 596-609.
- [237] P. de Fremont, N. M. Scott, E. D. Stevens, T. Ramnial, O. C. Lightbody, C. L. B. Macdonald, J. A. C. Clyburne, C. D. Abernethy, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2005**, *24*, 6301-6309.
- [238] M. Paas, B. Wibbeling, R. Frohlich, F. E. Hahn, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 158-162.
- [239] P. L. Arnold, A. C. Scarisbrick, *Organometallics*, **2004**, *23*, 2519-2521.
- [240] P. L. Chiu, H. M. Lee, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1692-1702.
- [241] A. Furstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3236-3253.
- [242] A. A. Danopoulos, S. Winston, W. B. Motherwell, *Chem. Comm.*, **2002**, 1376-1377.
- [243] a) Y. Cheng, H.-J. Xu, J.-F. Sun, Y.-Z. Li, X.-T. Chen, Z.-L. Xue, *Dalton Transactions*, **2009**, 7132-7140; b) G.-F. Wang, F. Chen, Y.-Z. Liu, X.-T. Chen, Z.-L. Xue, *Inorg. Chim. Act.*, **2012**, *386*, 46-49.
- [244] X.-W. Li, G.-F. Wang, F. Chen, Y.-Z. Li, X.-T. Chen, Z.-L. Xue, *Inorg. Chim. Act.*, **2011**, *378*, 280-287.
- [245] M. Skalický, V. Skalická, J. Paterová, M. Rybáčková, M. Kvíčalová, J. Cvačka, A. Březinová, J. Kvíčala, *Organometallics*, **2012**, *31*, 1524-1532.
- [246] E. Caytan, S. Roland, *Organometallics*, **2014**, *33*, 2115-2118.
- [247] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics*, **1998**, *17*, 972-975.
- [248] P. Kumar, I. Cisarova, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *735*, 32-37.
- [249] P. L. Chiu, C. Y. Chen, C.-C. Lee, M.-H. Hsieh, C.-H. Chuang, H. M. Lee, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 2520-2530.
- [250] W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics*, **2009**, *28*, 853-862.
- [251] A. C. Sentman, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2391-2393.

- [252] R. F. R. Jazzar, S. A. Macgregor, M. F. Mahon, S. P. Richards, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4944-4945.
- [253] M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, R. E. Eichinger, M. A. Jakupiec, K. Severin, B. K. Keppler, *Organometallics*, **2009**, *28*, 6260-6265.
- [254] M. A. Bennett, T. N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, *Inorg. Synth.*, **1982**, *21*, 74-78.
- [255] S. Bolaño, G. Ciancaleoni, J. Bravo, L. Gonsalvi, A. Macchioni, M. Peruzzini, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1649-1652.
- [256] P. Csabai, F. Joo, *Organometallics*, **2004**, *23*, 5640-5643.
- [257] P. Kumar, A. K. Singh, R. Pandey, P. Z. Li, S. K. Singh, Q. A. Xu, D. S. Pandey, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 2205-2212.
- [258] D. Zuccaccia, A. Macchioni, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3476-3486.
- [259] M. L. Soriano, F. A. Jalon, B. R. Manzano, M. Maestro, *Inorg. Chim. Act.*, **2009**, *362*, 4486-4492.
- [260] J. DePasquale, N. J. White, E. J. Ennis, M. Zeller, J. P. Foley, E. T. Papish, *Polyhedron*, **2013**, *58*, 162-170.
- [261] C. Gandolfi, M. Heckenroth, A. Neels, G. Laurency, M. Albrech, *Organometallics*, **2009**, *28*, 5112-5121.
- [262] A. Bolje, S. Hohloch, D. Urankar, A. Pevec, M. Gazvoda, B. Sarkar, J. Košmrlj, *Organometallics*, **2014**.
- [263] G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschoerner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6315-6323.
- [264] D. Zuccaccia, G. Bellachioma, G. Cardaci, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, E. Clot, A. Macchioni, *Organometallics*, **2007**, *26*, 3930-3946.
- [265] T. D. W. Claridge, in *Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. Volume 27* (Ed.: D. W. C. Timothy), Elsevier, **2009**, pp. 247-302.
- [266] F. P. Gasparro, N. H. Kolodny, *J. Chem. Ed.*, **1977**, *54*, 258-261.
- [267] H. Chen, J. A. Parkinson, S. Parsons, R. A. Coxall, R. O. Gould, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3064-3082.
- [268] E. L. Muetterties, J. R. Bleeke, E. J. Wucherer, T. Albright, *Chem. Rev.*, **1982**, *82*, 499-525.

- [269] T. A. Albright, R. Hoffmann, Y.-C. Tse, T. D'Ottavio, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3812-3821.
- [270] A. Prades, M. Viciano, M. Sanau, E. Peris, *Organometallics*, **2008**, *27*, 4254-4259.
- [271] J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3978-4008.
- [272] H. J. Reich, *WINDNMR: NMR Spectrum Calculations*, 7.1.13 ed., H.J. Reich, **2008**.
- [273] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2879-2932.
- [274] T. A. Mobley, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3253-3254.
- [275] H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature*, **2008**, *451*, 417-424.
- [276] M. P. Doyle, L. J. Westrum, W. N. E. Wolthuis, M. M. See, W. P. Boone, V. Bagheri, M. M. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 958-964.
- [277] E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7181-7192.
- [278] D. F. Taber, R. E. Ruckle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7686-7693.
- [279] M. P. Doyle, D. Vanleusen, W. H. Tambllyn, *Synthesis*, **1981**, 787-789.
- [280] a) M. P. Doyle, M. N. Protopopova, Q. L. Zhou, J. W. Bode, S. H. Simonsen, V. Lynch, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6654-6655; b) M. P. Doyle, Q. L. Zhou, *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, *6*, 2157-2160.
- [281] a) H. M. L. Davies, G. Ahmed, R. L. Calvo, M. R. Churchill, D. G. Churchill, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2641-2645; b) H. M. L. Davies, N. Kong, M. R. Churchill, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6586-6589.
- [282] J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, M. Roldan, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 731-733.
- [283] a) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, T. Hansen, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 383-385; b) H. M. L. Davies, T. Hansen, D. W. Hopper, S. A. Panaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6509-6510; c) H. M. L. Davies, T. Hansen, J. Rutberg, P. R. Bruzinski, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1741-1744; d) H. M. L. Davies, L. M. Hedges, J. J. Matasi, T. Hansen, D. G. Stafford, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4417-4420.
- [284] M. K. W. Choi, W. Y. Yu, C. M. Che, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1081-1084.
- [285] A. A. C. Braga, F. Maseras, J. Urbano, A. Caballero, M. M. Diaz-Requejo, P. J. Perez, *Organometallics*, **2006**, *25*, 5292-5300.

- [286] a) C. J. Lovely, J. A. Flores, X. F. Meng, H. V. R. Dias, *Synlett*, **2009**, 129-132; b) J. Urbano, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, M. M. Diaz-Requejo, P. J. Perez, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1528-1532.
- [287] a) M. Kennedy, M. A. McKerverey, A. R. Maguire, G. H. P. Roos, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1990**, 361-362; b) H. M. L. Davies, D. K. Hutcheson, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7243-7246.
- [288] J. Lloret, J. J. Carbo, C. Bo, A. Lledos, J. Perez-Prieto, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2873-2876.
- [289] M. P. Doyle, B. D. Brandes, A. P. Kazala, R. J. Pieters, M. B. Jarstfer, L. M. Watkins, C. T. Eagle, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6613-6616.
- [290] M. P. Doyle, R. E. Austin, A. S. Bailey, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalman, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q. L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5763-5775.
- [291] M. P. Doyle, A. Vanoeveren, L. J. Westrum, M. N. Protopopova, T. W. Clayton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8982-8984.
- [292] H. M. L. Davies, T. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9075-9076.
- [293] W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1236-1252.
- [294] C. Gunanathan, D. Milstein, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 12024-12087.
- [295] a) M. Naodovic, H. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3132-3148; b) J. M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3149-3173.
- [296] J. L. Thompson, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6090.
- [297] H. V. R. Dias, R. G. Browning, S. A. Polach, H. V. K. Diyabalanage, C. J. Lovely, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9270-9271.
- [298] W. A. J. Starmans, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 629-636.
- [299] H. Ohara, W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Dalton. Trans.*, **2012**, *41*, 8797-8808.
- [300] a) A. Kajiwar, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 3489-3493; b) H. Oike, T. Mouri, Y. Tezuka, *Macromolecules*, **2001**, *34*, 6229-6234; c) H. Oike, T. Mouri, Y. Tezuka, *Macromolecules*, **2001**, *34*, 6592-6600; d) M. A. Tasdelen, W. Van



Camp, E. Goethals, P. Dubois, F. Du Prez, Y. Yagci, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 6035-6040.

[301] S. Penczek, P. Kubisa, K. Matyjaszewski, *Adv. Polym. Sci.*, **1980**, *37*, 1-144.

[302] a) O. Shimomura, B. S. Lee, S. Meth, H. Suzuki, S. Mahajan, R. Nomura, K. D. Janda, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12160-12167; b) Y. Z. You, C. Y. Hong, W. P. Wang, P. H. Wang, W. Q. Lu, C. Y. Pan, *Macromolecules*, **2004**, *37*, 7140-7145.

[303] a) X. S. Feng, C. Y. Pan, *Macromolecules*, **2002**, *35*, 2084-2089; b) Y. M. Guo, C. Y. Pan, J. Wang, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2001**, *39*, 2134-2142; c) B. Morejko, A. Stolarzewicz, Z. Grobelny, B. Piekarnik, T. Niedziela, B. Trzebicka, *React. Funct. Polym.*, **2007**, *67*, 669-674; d) L. M. Van Renterghem, E. J. Goethals, F. E. Du Prez, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 528-534.

[304] M. E. Woodhouse, F. D. Lewis, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5586-5594.

[305] J. DePasquale, M. Kumar, M. Zeller, E. T. Papish, *Organometallics*, **2013**, *32*, 966-979.

[306] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999-3093.

[307] V. Dragutan, I. Dragutan, L. Delaude, A. Demonceau, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 765-794.

[308] I. Dragutan, V. Dragutan, F. Verpoort, *App. Organomet. Chem.*, **2014**, *28*, 211-215.

[309] W. Baratta, P. Rigo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, *2008*, 4041-4053.

[310] H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *617*, 47-55.

[311] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 6621-6686.

[312] a) S. Horn, C. Gandolfi, M. Albrecht, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2863-2868; b) H. Mao, X. Liao, B. Shi, *Cat. Comm.*, **2011**, *12*, 1177-1182; c) D. Tavor, O. Sheviev, C. Dlugy, A. Wolfson, *Can. J. Chem.*, **2010**, *88*, 305-308.

[313] a) W. Baratta, P. Da Ros, A. Del Zotto, A. Sechi, E. Zangrando, P. Rigo, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3584-3588; b) J. X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics*, **1996**, *15*, 1087-1089.

- [314] W. Baratta, J. Schutz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, P. Rigo, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5570-5575.
- [315] S. Hashiguchi, A. Fujii, K. J. Haack, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, **1996**, 211, 157-ORGN.
- [316] P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, 6, 705-718.
- [317] S. Inoue, K. Nomura, S. Hashiguchi, R. Noyori, Y. Izawa, *Chem Lett.*, **1997**, 957-958.
- [318] G. Brieger, T. J. Nestrick, *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 567-580.
- [319] R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 129-170.
- [320] A. Robertson, T. Matsumoto, S. Ogo, *Dalton. Trans.*, **2011**, 40, 10304-10310.
- [321] E. Mizushima, M. Yamaguchi, T. Yamagishi, *Chem Lett.*, **1997**, 237-238.
- [322] a) G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, G. T. Zanafredi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 407-411; b) V. J. Shiner, Whittake.D, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 394-&; c) C. H. Snyder, M. J. Micklus, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 264.
- [323] D. Schroder, H. Schwarz, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 29, 910-912.
- [324] a) O. Blum, D. Milstein, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 229-231; b) D. Morton, D. J. Colehamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1988**, 1154-1156.
- [325] a) J. Bosson, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2039-2043; b) J. Bosson, A. Poater, L. Cavallo, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13146-13149.
- [326] M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1466-1478.
- [327] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 681-703.
- [328] T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1300-1308.
- [329] M. Poyatos, W. McNamara, C. Incarvito, E. Peris, R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **2007**, 2267-2269.
- [330] a) S. Enthaler, R. Jackstell, B. Hagemann, K. Junge, G. Erre, M. Beller, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 4652-4659; b) S. Burling, B. M. Paine, D. Nama, V. S. Brown, M. F. Mahon, T. J. Prior, P. S. Pregosin, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1987-1995.

- [331] Y.-B. Lai, C.-S. Lee, W.-J. Lin, A. R. Naziruddin, W.-S. Hwang, *Polyhedron*, **2013**, 53, 243-248.
- [332] S. Burling, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Cat.*, **2005**, 347, 591-594.
- [333] a) P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1994**, 1417-1418; b) P. Gamez, F. Fache, P. Mangeney, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6897-6898.
- [334] S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2201-2237.
- [335] J. De Pasquale, N. J. White, E. J. Ennis, M. Zeller, J. P. Foley, E. T. Papish, *Polyhedron*, **2013**, 58, 162-170.
- [336] M. Yoshimura, R. Kamisue, S. Sakaguchi, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 740, 26-32.
- [337] A. Cornejo, V. Martínez-Merino, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Spain, **2015**
- [338] a) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1151-1196; b) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3117-3179.
- [339] L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1625-1648.
- [340] J. M. Fraile, J. I. Garcia, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7616.
- [341] B. Cetinkaya, I. Ozdemir, P. H. Dixneuf, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 534, 153-158.
- [342] a) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley & Sons, Nueva York, **1998**; b) M. P. Doyle, W. H. Tamblin, W. E. Buhro, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1783-1786.
- [343] H. Lebel, J. F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 977-1050.
- [344] A. Pfaltz, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. II* (Eds.: E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Berlag, Berlin, **1999**, p. 513.

- [345] a) D. A. Smith, D. N. Reynolds, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2511; b) S. B. Park, N. Sakata, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 303-306.
- [346] H. Nishiyama, K. Aoki, H. Itoh, T. Iwamura, N. Sakata, O. Kurihara, Y. Motoyama, *Chem. Lett.*, **1996**, 1071-1072.
- [347] M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 411.
- [348] J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 758-765.
- [349] F. Bernardi, A. Bottoni, G. P. Miscione, *Organometallics*, **2003**, *22*, 940-947.
- [350] A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 695-702.
- [351] A. Demonceau, E. Saive, Y. Defroidmont, A. F. Noels, A. J. Hubert, I. T. Chizhevsky, I. A. Lobanova, V. I. Bregadze, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2009-2012.
- [352] F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3493-3496.
- [353] F. Simal, D. Jan, A. Demonceau, A. F. Noels, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1653-1656.
- [354] S. Iwasa, S. Tsushima, K. Nishiyama, Y. Tsuchiya, F. Takezawa, H. Nishiyama, *Tetrahedron Asymm.*, **2003**, *14*, 855-865.
- [355] H. Nishiyama, N. Soeda, T. Naito, Y. Motoyama, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 2865-2869.
- [356] T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3501-3509.
- [357] S. Bachmann, M. Furler, A. Mezzetti, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2102-2108.
- [358] a) B. Saha, T. Ghatak, A. Sinha, S. M. W. Rahaman, J. K. Bera, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2051-2058; b) J. Baraut, A. Massard, F. Chotard, E. Bodio, M. Picquet, P. Richard, Y. Borguet, F. Nicks, A. Demonceau, P. Le Gendre, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 2671-2682; c) F. Ding, Y.-g. Sun, F. Verpoort, V. Dragutan, I. Dragutan, *J. Mol. Cat. A.*, **2014**, *386*, 86-94.
- [359] a) C. Y. Wang, Y. H. Liu, S. M. Peng, J. T. Chen, S. T. Liu, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 3976-3983; b) B. Cetinkaya, S. Demir, I. Ozdemir, L. Toupet, D. Semeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2323-2330.

- [360] P. de Fremont, E. D. Stevens, M. R. Fructos, M. M. Diaz-Requejo, P. J. Perez, S. P. Nolan, *Chem. Comm.*, **2006**, 2045-2047.
- [361] V. Martinez-Merino, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, **2015**
- [362] H. A. Favre, W. H. Powell, *Nomenclature of Organic Chemistry. IUPAC Recommendations and Preferred Name 2013.*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2013**.
- [363] T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper & Row, Pub., New York, **1987**.
- [364] S. Glasstone, K. J. Laidler, H. Eyring, *Theory of Rate Processes*, McGraw-Hill, New York, **1941**.
- [365] a) C. Alhambra, J. Corchado, M. L. Sanchez, M. Garcia-Viloca, J. Gao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 11326-11340; b) D. G. Truhlar, J. Gao, C. Alhambra, M. Garcia-Viloca, J. Corchado, M. L. Sánchez, J. Villá *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 341-349; c) D. G. Truhlar, J. Gao, M. Garcia-Viloca, C. Alhambra, J. Corchado, M. Luz Sanchez, T. D. Poulsen, *Int. J. Quantum Chem.*, **2004**, *100*, 1136-1152; d) A. Fernández-Ramos, J. A. Miller, S. J. Klippenstein, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4518-4584.
- [366] C. J. Blankey, F. J. Sauter, H. O. House, *Organic Synthesis*, **1973**, *Coll. Vol. V*, 258.